

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 161** Avanzando en la seguridad del paciente con multimorbilidad y polimedicación: herramientas explícitas para las interacciones fármaco-fármaco
Daniel Sevilla-Sánchez
- 163** Unidades de preparación centralizada de medicamentos: práctica esencial para la seguridad del paciente
Ana Herranz, Sagrario Pernia

Originales

- 165** Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual
Lara González-Freire, Rosa María Giménez-Candela, Susana Castro-Luaces, Ana Belén Veiga-Villaverde, Carlos Crespo-Diz
- 170** Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular
Javier Alaba-Trueba, Enrique Arriola-Manchola, Alexander Ferro-Uriguen, Idoia Beobide-Tellería, Silvia Martínez-Arrechea

Originales breves

- 176** Prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias. Proyecto multicéntrico FARM-URG
Jesús Ruiz-Ramos, Rosario Santolaya-Perrín, M.ª Ángeles García-Martín, Paloma Sempere-Serrano, Montserrat Alonso-Díaz, Beatriz Calderón-Hernanz y Grupo de trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Anexo 1)
- 180** Desarrollo del simulador conversacional o *chatbot* Antidotos bot para el manejo de intoxicaciones
Marta García-Queiruga, Carla Fernández-Oliveira, María José Mauríz-Montero, Ángeles Porta-Sánchez, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz

Revisión

- 184** Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática
María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Artículos especiales

- 193** Mascarillas en el contexto de la COVID-19: aspectos legales y utilización
Miriam Fraga-García, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales
- 198** Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica
Asunción Albert-Marí, M.ª Ángeles Gil-Lemus, David Conde-Estévez, Begoña San José-Ruiz, Inmaculada Jiménez-Pulido, M.ª Jesús Esteban-Mensua, Ana Cristina Cercós-Lletí, M.ª Sacramento Díaz-Carrasco
- 204** Es el momento de revisar cómo se preparan y administran los medicamentos inyectables en los hospitales europeos
David H. Cousins, María José Otero, Étienne Schmitt

Protocolo

- 210** Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedcados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC
Jesús Martínez-Sotelo, Manel Pinteño-Blanco, Rosario García-Ramos, Joan Llobera-Cànaves, María Isabel Cadavid-Torres

Cartas al director

- 216** Redefinición de la Atención Farmacéutica: No sin consenso (Opinión sobre el documento de Barbate)
Flor Álvarez de Toledo, Pilar Gascón, Miguel Ángel Gastelurrutia, Ana Dago

Fe de errores

- 218** Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(1):32-40»
Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer, Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés, Miguel Ángel Calleja-Hernández; en representación de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019



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 Nugal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Vocal de Residentes

D. José M. Salas Pérez



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

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

Subdirectora

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

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
Hospital Ramón y Cajal. Madrid
España
aalvarezd@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.
Urduliz. Bizkaia
España
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

M.º Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmorenomas@santpau.cat

Carlos Codina Jane
Hospital Clinic. Barcelona
España
ccodina@clinic.ub.es

Eduardo López Briz
Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Valencia
España
lopez_edubri@gva.es

Juan Pablo Ordovás Baines
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia
España
ordovas_jua@gva.es

Fernando do Pazo Oubiña
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
fernando.dopazo@ssib.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital Universitario.
A Coruña
España
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M.º José Otero López
Hospital Universitario Salamanca.
Salamanca
España
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid
España
eva.delgado@salud.madrid.org

Bernardo Santos Ramos
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
España
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

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

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

Comité científico

Ana Herranz Alonso
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid. España
aherranza@salud.madrid.org

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

Rania El-Lababidi
PGY1 Pharmacy Residency Program Director.
United Arab Emirates
ELLabar@ClevelandClinicAbuDhabi.ae

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

Jose María Guiu Segura
Hospital Pharmacy Section, FIP.
The Netherlands
pepguiu@gmail.com

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

Marcela Jirón Aliste
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile
mjiron@ciq.uchile.cl

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

María Victoria Mateos
Complejo Asistencial Universitario
de Salamanca. Salamanca. España
mvmateos@usal.es

Jennifer McIntosh
European Children's Hospitals
Organization (ECHO). Barcelona. España
jmcintosh@sjdhospitalbarcelona.org

Christina Michalek
Institute for Safe Medication Practices.
Horsham. Pensilvania. Estados Unidos
cmichalek@ismp.org

Zachariah Nazar
Qatar University.
Qatar
znazar@qu.edu.qa

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

Matías Francisco Quiroga
Hospital Interzonal Especializado
Materno Infantil V. Tetamanti. Argentina
matiquiroga87@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Hospitales Virgen de la Macarena
y Virgen del Rocío. Sevilla. España
jesusrb@us.es

Marcela Rousseau
Hospital de Pediatría
"Juan P. Garrahan". Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham. Inglaterra
anthony.sinclair@mac.com

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

Chun-Yu (Mary) Wang
Shin Kong WHS Memorial
Hospital. Taipei. Taiwan
skhpharmacy@gmail.com

INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN MAYO 2021

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. Las 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 con-

tenido 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 metanálisis, 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.

Para su redacción se recomienda utilizar la guía CARE (CAse REport) guidelines <https://www.care-statement.org/> y el checklist CARE (CAse REport) <https://www.care-statement.org/checklist>

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.

Su estructura será: introducción, métodos (incluyendo estadística y consideraciones éticas), discusión (con limitaciones) y bibliografía. Con o sin tablas o figuras.

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 máximo)	Texto (palabras máximo)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máximo)
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	-
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

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

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

Recomendaciones para la publicación

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

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

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

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

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir estas guías:

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

- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <https://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/O213-9111-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/>
- CARE (*CAsE REport*) *guidelines*. Guía para redactar casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *checklist*. Listado para revisión de la redacción de casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>
- Recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* sobre casos clínicos, disponible en <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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: <https://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

Procedimiento de envío

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

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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, 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.

Se recomienda a los autores y autoras que revisen cuidadosamente el listado y el orden de la autoría antes de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de sus nombres debe hacerse antes de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación de la dirección de la revista. Para solicitar este cambio, el autor o autora de correspondencia enviará a la atención del Editor o Editora: a) el motivo que justifica la petición de modificación de la autoría; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores y autoras manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor o autora, debe incluirse también la confirmación de la persona afectada.

El comité editorial tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de la autoría en un manuscrito ya aceptado solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el comité editorial evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión *online*, cualquier petición de cambio aprobada por el comité editorial daría lugar a una fe de erratas.

La solicitud de los autores para designar igual contribución o compartir posiciones de autoría, por ejemplo, dos primeros autores, puede ser considerada si es razonablemente justificada dentro de los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud escrita a la atención del Editor/a, quien tomará decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

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 el supuesto de que un gran número de autores cumplan los criterios de autoría antes mencionados, puede designarse un nombre grupal de autoría, con o sin los nombres individuales. Cuando se envíe un manuscrito con autoría de grupo, el autor de correspondencia debería especificar el nombre del grupo si existe, e identificar claramente los miembros del grupo que acreditan y tienen responsabilidad en el trabajo como autores. La firma del artículo identifica a quien es directamente responsable del manuscrito, y MEDLINE incluye en la lista como autores los nombres de quienes aparecen como firmantes.

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

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de las personas participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible) y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones 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 llevarlas, pero si las tienen deberán ser en español e inglés.

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el 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.

En los proyectos de investigación, los autores deberán incluir en el manuscrito: identificación del Comité de Ética de la Investigación (CEI)/Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), el número de registro del protocolo del estudio y fecha del dictamen del CEI/(CEI).

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: https://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, Mari-Bonmati 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, BorregoIzquierdo 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-Corales 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. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

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

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. 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 oficiales. *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 publica-

ción 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/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de métodos.

La publicación de casos clínicos y series de casos precisa la obtención del consentimiento informado del paciente por escrito previo al envío del manuscrito a la revista, con el objetivo de proteger la intimidad y promover la autonomía de los pacientes.

El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado del paciente por escrito. No enviará ninguna copia de éste a la revista.

La hoja de información al paciente para obtener su consentimiento informado debe redactarse de acuerdo con las recomendaciones del Committee on Publication

Ethics (COPE) para la obtención del consentimiento informado del paciente previo a la publicación de casos clínicos y series de casos: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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 4.
Julio-Agosto 2021

Editoriales

- 161 Avanzando en la seguridad del paciente con multimorbilidad y polimedicación: herramientas explícitas para las interacciones fármaco-fármaco
Daniel Sevilla-Sánchez
- 163 Unidades de preparación centralizada de medicamentos: práctica esencial para la seguridad del paciente
Ana Herranz, Sagrario Pernia

Originales

- 165 Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual
Lara González-Freire, Rosa María Giménez-Candela, Susana Castro-Luaces, Ana Belén Veiga-Villaverde, Carlos Crespo-Diz
- 170 Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular
Javier Alaba-Trueba, Enrique Arriola-Manchola, Alexander Ferro-Uriguen, Idoia Beobide-Tellería, Silvia Martínez-Arrechea

Originales breves

- 176 Prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias. Proyecto multicéntrico FARM-URG
Jesús Ruiz-Ramos, Rosario Santolaya-Perrín, M.ª Ángeles García-Martín, Paloma Sempere-Serrano, Montserrat Alonso-Díaz, Beatriz Calderón-Hernanz y Grupo de trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Anexo 1)
- 180 Desarrollo del simulador conversacional o *chatbot* Antidotos_bot para el manejo de intoxicaciones
Marta García-Queiruga, Carla Fernández-Oliveira, María José Mauríz-Montero, Ángeles Porta-Sánchez, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz

Revisión

- 184 Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática
María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Artículos especiales

- 193 Mascarillas en el contexto de la COVID-19: aspectos legales y utilización
Miriam Fraga-García, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales



Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Número 4.
Julio-Agosto 2021

198 Clasificación del daño tisular de antineoplásicos:
Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica
*Asunción Albert-Marí, M.º Ángeles Gil-Lemus, David Conde-Estévez,
Begoña San José-Ruiz, Inmaculada Jiménez-Pulido, M.º Jesús Esteban-Mensua,
Ana Cristina Cercós-Lletí, M.º Sacramento Díaz-Carrasco*

204 Es el momento de revisar cómo se preparan y administran
los medicamentos inyectables en los hospitales europeos
David H. Cousins, María José Otero, Étienne Schmitt

Protocolo

210 Intervención del farmacéutico en la prescripción
potencialmente inapropiada en pacientes polimedicados:
Protocolo ensayo clínico PHARM-PC
*Jesús Martínez-Sotelo, Manel Pinteño-Blanco, Rosario García-Ramos,
Joan Llobera-Cànaves, María Isabel Cadavid-Torres*

Cartas al director

216 Redefinición de la Atención Farmacéutica:
No sin consenso (Opinión sobre el documento de Barbate)
Flor Álvarez de Toledo, Pilar Gascón, Miguel Ángel Gastelurrutia, Ana Dago

Fe de errores

218 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(1):32-40»
*Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer,
Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés,
Miguel Ángel Calleja-Hernández; en representación de la Junta de Gobierno
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019*



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 45. Number 4.
July-August 2021

Editorials

- 161 Bolstering the safety profile of patients with multiple morbidities receiving polypharmacy: explicit tools to address drug-drug interactions
Daniel Sevilla-Sánchez
- 163 Centralized drug compounding units: an essential driver of patient safety
Ana Herranz, Sagrario Pernia

Originals

- 165 Baricitinib and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: results of regular clinical practice
Lara González-Freire, Rosa María Giménez-Candela, Susana Castro-Luaces, Ana Belén Veiga-Villaverde, Carlos Crespo-Diz
- 170 Evaluation of antithrombotic treatment in institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation
Javier Alaba-Trueba, Enrique Arriola-Manchola, Alexander Ferro-Uriguen, Idoia Beobide-Tellería, Silvia Martínez-Arrechea

Brief originals

- 176 Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project
Jesús Ruiz-Ramos, Rosario Santolaya-Perrín, M.ª Ángeles García-Martín, Paloma Sempere-Serrano, Montserrat Alonso-Díaz, Beatriz Calderón-Hernanz and SEFH's REDFASTER Working Group (Appendix 1)
- 180 Development of the @Antidotos_bot chatbot tool for poisoning management
Marta García-Queiruga, Carla Fernández-Oliveira, María José Mauríz-Montero, Ángeles Porta-Sánchez, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz

Review

- 184 Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review
María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Special articles

- 193 Face masks against the background of the COVID 19 pandemic: legal considerations about their use
Miriam Fraga-García, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales



Contents *(cont.)*

Volume 45. Number 4.
July-August 2021

198 Classification of antineoplastic drug-induced tissue damage: a Consensus of the Spanish Oncology Pharmacy Group

*Asunción Albert-Marí, M.º Ángeles Gil-Lemus, David Conde-Estévez,
Begoña San José-Ruiz, Inmaculada Jiménez-Pulido, M.º Jesús Esteban-Mensua,
Ana Cristina Cercós-Lletí, M.º Sacramento Díaz-Carrasco*

204 Time to review how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals

David H. Cousins, María José Otero, Étienne Schmitt

Protocol

210 Pharmacist-led intervention on potentially inappropriate prescription in patients with polypharmacy: PHARM-PC clinical trial protocol

*Jesús Martínez-Sotelo, Manel Pinteño-Blanco, Rosario García-Ramos,
Joan Llobera-Cànaves, María Isabel Cadavid-Torres*

Letters to the editor

216 A new definition of pharmaceutical care: No, without consensus (Opinion on Barbate Document)

Flor Álvarez de Toledo, Pilar Gascón, Miguel Ángel Gastelurrutia, Ana Dago

Erratum

218 Erratum found in «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(1):32-40»

*Montserrat Pérez-Encinas, Ana Lozano-Blázquez, Javier García-Pellicer,
Inmaculada Torre-Lloveras, José Luis Poveda-Andrés,
Miguel Ángel Calleja-Hernández; on behalf of the Executive Board of the Spanish
Society of Hospital Pharmacists (SEFH) 2011-2019*



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Avanzando en la seguridad del paciente con multimorbilidad y polimedición: herramientas explícitas para las interacciones fármaco-fármaco

Bolstering the safety profile of patients with multiple morbidities receiving polypharmacy: explicit tools to address drug-drug interactions

Daniel Sevilla-Sánchez

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctor en Ciencias de la Salud. Servicio de Farmacia, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Daniel Sevilla-Sánchez
Servicio de Farmacia
Parc Sanitari Pere Virgili
c/ Esteve Terrades, 30
08023 Barcelona. España.

Correo electrónico:
danielsevillasanchez@gmail.com

Recibido el 1 de junio de 2021;
aceptado el 10 de junio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11738

Cómo citar este trabajo

Sevilla-Sánchez D. Avanzando en la seguridad del paciente con multimorbilidad y polimedición: herramientas explícitas para las interacciones fármaco-fármaco. *Farm Hosp.* 2021;45(4):161-2.

El envejecimiento conlleva frecuentemente la presencia de diversas patologías (multimorbilidad) y con ello el uso de múltiples medicamentos (polifarmacia o polimedición). En las etapas más avanzadas de la vida, que se caracterizan por la fragilidad, es frecuente que los medicamentos se vean sometidos a modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas¹. Es por ello que existe la combinación ideal para la llamada prescripción potencialmente inapropiada, la cual se asocia frecuentemente a resultados negativos en salud². Ya desde el año 1991, en el que surgió la primera de las herramientas dirigidas a la detección sistemática y uniforme (criterios explícitos) de la medicación inapropiada en pacientes de centros residenciales, criterios de Beers³, hasta la actualidad, en donde disponemos de numerosas herramientas de mejora de la prescripción en el paciente anciano⁴, se ha pretendido establecer aquellas situaciones farmacoterapéuticas que pueden suponer un balance beneficio/riesgo desfavorable para estos pacientes.

Sin embargo, hasta la fecha no se disponía de una herramienta explícita específicamente diseñada⁵ para la detección de una de las circunstancias más frecuentes y que potencialmente pueden implicar un mayor impacto negativo en los pacientes⁶, como son las interacciones fármaco-fármaco (IFF) clínicamente relevantes. Si bien es cierto que algunos de los criterios explícitos contemplan estas situaciones, ahora disponemos de un listado creado con tal fin. Además, hay que tener en cuenta que no solamente las herramientas explícitas han tratado de abordar un tema tan frecuente, sino que las herramientas implícitas, es decir, aquellas que se formulan en base al juicio clínico con "preguntas abiertas" (huyendo de listados con ítems cerrados a modo de *check-list*, como son los criterios explícitos) también se han focalizado frecuentemente en las IFF⁷.

Así pues, el consenso internacional publicado por Arys *et al.*⁸ establece estos nuevos criterios explícitos que incluyen 66 IFF de especial relevancia, y que pueden ocasionar numerosos episodios de problemas relacionados con la medicación, muchos de ellos potencialmente evitables. La herramienta hace énfasis en aquellos fármacos de mayor utilización en la población geriátrica, como son los fármacos para el sistema cardiovascular, el sistema nervioso o los antitrombóticos, pero también aquellos que poseen un margen terapéutico estrecho, seleccionando aquellas situaciones en que

las IFF suponen un riesgo de vital importancia. Desde un punto de vista metodológico, han sido elaborados de forma similar a como se realizan los diferentes criterios explícitos ya publicados, es decir, mediante la revisión sistemática de la evidencia disponible y posterior consenso de un panel de expertos (metodología Delphi). En esta ocasión, se ha realizado con expertos de diferentes países europeos, entre ellos España, y los farmacéuticos han sido los profesionales con mayor representación, lo que denota la importancia y necesidad de especialización en este campo de la farmacoterapia.

Es importante remarcar los beneficios que se pueden obtener de disponer de una herramienta específicamente diseñada para la detección de IFF en el paciente geriátrico. Por un lado, y desde la visión de seguridad del paciente, debe ser un punto de partida para la detección, resolución y prevención de situaciones potencialmente peligrosas, ya que pueden anticipar acontecimientos adversos por medicamentos, que en los casos más graves conllevan la necesidad de asistencia hospitalaria⁸. Por otro lado, esta herramienta puede ser de ayuda en la investigación farmacoepidemiológica⁹, ya que puede permitir la estandarización de los diferentes estudios de detección y revisión de interacciones, y ser considerada una variable resultado relacionada con la revisión de medicación en pacientes con multimorbilidad y polifarmacia¹⁰, lo cual se puede contemplar como un indicador de calidad en estos procesos.

Desde un punto de vista de la implementación en la actividad asistencial, la aplicación de estos criterios puede y debe estar liderada por los farmacéuticos/as¹¹, siempre en el ámbito del trabajo multidisciplinar, y aplicables



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

en cualquiera de los diferentes niveles asistenciales (tanto en atención hospitalaria, atención intermedia y atención primaria), así como en las diferentes transiciones asistenciales. A modo de ayuda, la herramienta se acompaña de las recomendaciones necesarias a realizar cuando se detecta una interacción de esta naturaleza, ya sea mediante la modificación del tratamiento o con las recomendaciones específicas de monitorización. Además, su aplicación puede estar encaminada a la implementación con ayudas a la decisión clínica de los sistemas informáticos de prescripción y validación.

No obstante, es necesario reflejar algunas de las limitaciones que nos aporta esta herramienta. Por un lado, a pesar de que la metodología de elaboración (Delphi) es la habitual en estas situaciones, y la que aporta un mayor grado de robustez, no está exenta de sesgos y posee de forma intrínseca limitaciones de forma, contenido y evidencial¹². Por otro lado, una herramienta explícita tiene el cometido de ser ágil y de fácil implementación, por lo que su extensión no debe ser excesiva (en este caso se

contemplan 66 IFF), lo que conlleva la omisión de algunas interacciones que pudieran ser de gran relevancia. Así pues, la herramienta puede actuar de una forma rápida como un cribaje inicial en la detección de las interacciones de mayor interés, pero para un análisis en profundidad se requerirá recurrir a otras fuentes de información. Además, es necesario puntualizar que únicamente se incluyen IFF, pero no las interacciones fármaco-enfermedad (de gran relevancia dado el perfil de estos criterios) ni tampoco las cascadas terapéuticas¹³.

En definitiva, nos encontramos ante unos criterios consensuados de potencial ayuda en la optimización de la farmacoterapia de los pacientes más mayores, con multimorbilidad, fragilidad y polifarmacia. Estos criterios deben contribuir a mejorar los resultados en salud, con la disminución de resultados clínicos negativos asociados al uso inadecuado de la medicación y en la que el farmacéutico, independientemente del ámbito asistencial, debe ser el líder en su detección, prevención y resolución.

Bibliografía

1. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. Incorporating pharmacokinetic data into personalised prescribing for older people: challenges and opportunities. *Eur Geriatr Med*. 2021;12:435-42. DOI: 10.1007/s41999-020-00437-5
2. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, *et al*. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53:1005-19. DOI: 10.1177/1060028019853069
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
4. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:679-700. DOI: 10.1007/s00228-018-2446-0
5. Anrys P, Petit AE, Thevelin S, Sallevelt B, Drenth C, Soiza RL, *et al*. An International Consensus List of Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older People. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;S1525-8610(21)00315-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.03.019
6. De Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28:4-9. DOI: 10.1136/ejhp-2019-002111
7. Hanlon JT, Schmadre KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al*. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-51. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
8. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2014;23:489-97. DOI: 10.1002/pds.3592
9. Liu SJ, Lalic S, Sluggett JK, Cesari M, Onder G, Vetrano DL, *et al*. Medication Management in Frail Older People: Consensus Principles for Clinical Practice, Research, and Education. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22:43-9. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.004
10. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, *et al*. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med*. 2018;16:21. DOI: 10.1186/s12916-018-1007-9
11. De Oliveira Santos Silva R, Macêdo LA, Dos Santos GA, Aguiar PM, De Lyra DP. Pharmacist-participated medication review in different practice settings: Service or intervention? An overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2019;14:e0210312. DOI: 10.1371/journal.pone.0210312
12. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials: Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1000393. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000393
13. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1023-6. DOI: 10.1111/jgs.15800



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Bolstering the safety profile of patients with multiple morbidities receiving polypharmacy: explicit tools to address drug-drug interactions

Avanzando en la seguridad del paciente con multimorbilidad y polimedicación: herramientas explícitas para las interacciones fármaco-fármaco

Daniel Sevilla-Sánchez

Specialist hospital pharmacist. PhD in Health Sciences. Department of Pharmacy, Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Daniel Sevilla-Sánchez
Servicio de Farmacia
Parc Sanitari Pere Virgili
c/ Esteve Terrades, 30
08023 Barcelona. Spain.

Email:
danielsevillasanchez@gmail.com

Received 1 June 2021;
Accepted 10 June 2021.
DOI: 10.7399/fh.11738

How to cite this paper

Sevilla-Sánchez D. Bolstering the safety profile of patients with multiple morbidities receiving polypharmacy: explicit tools to address drug-drug interactions. *Farm Hosp.* 2021;45(4):161-2.

Ageing is often associated with multiple morbidities, which often require multiple medications. Instances of polypharmacy or polymedication must be managed effectively, particularly in the more advanced stages of life, characterized by increasing frailty, as in such patients drugs are often subjected to pharmacokinetic and pharmacodynamic modifications¹. Effective management of polymedicated patients requires an effective tool to address the so-called potentially inappropriate prescribing practices, typically associated with negative health outcomes². From 1991, when Beers developed her criteria for the systematic and uniform detection of inappropriate medication in nursing home residents³, to the present, where we can avail ourselves of a wide range of tools to improve prescribing practices in elderly patients⁴, systematic efforts have been made to define situations that could result in an unfavorable risk/benefit balance for these patients.

However, until now no explicit tool⁵ was able to specifically detect clinically significant drug-drug interactions (DDIs), one of the most potentially harmful problems of our patients⁶. Although it is true that some of Beers' explicit criteria did contemplate these situations, they were not specifically designed for that purpose. Moreover, it should not be forgotten that it is not only explicit tools that have been used in an attempt to address DDIs. Implicit tools, i.e., those formulated on the basis on the physician's clinical judgement using "open questions" (avoiding the closed-item checklists typical of explicit criteria), have also frequently focused their attention on DDIs⁷.

It was only recently that Anrys *et al.*⁵ published an international consensus based on a series of explicit criteria that for the first time included 66 particularly significant DDIs, many of them potentially avoidable. This tool makes specific reference to the most widely used drugs among the geriatric population such as those used for problems with the cardiovascular system or the central nervous system, antithrombotics, and drugs with a narrow therapeutic margin, selecting those situations where DDIs may cause potentially life-threatening events. From a methodological point of view, Anrys *et al.* developed these new criteria following an approach similar to the one used for the already published explicit criteria, i.e., a systematic review of the available evidence and a subsequent consensus by an expert panel (Delphi methodology). The tool is the result of contribu-

tions from experts from different European countries, including Spain, with pharmacists outnumbering all the other healthcare providers on the expert panel, which indicates the urgent need for increased specialization in this area of pharmacotherapy.

It is important to underscore the huge benefits that may be derived from a tool that has been designed specifically to prevent DDIs in geriatric patients. On the one hand, from the point of view of patient safety the tool should be conceived as a starting point for detecting, resolving and preventing potentially dangerous situations as it makes it possible to anticipate adverse drug reactions which, in the most serious cases, could lead to hospital admissions⁸. On the other hand, this tool could assist in pharmacoepidemiologic research⁹ as it could allow the standardization of the different studies and reviews on DDIs and be used as an outcome variable related with medication reviews in patients with multiple morbidities and polypharmacy¹⁰, constituting a quality indicator in these processes.

From the point of view of implementation, application of the tool in the healthcare system should be led by a pharmacist¹¹ working as part of a multidisciplinary team at the various levels of care: hospital care, intermediate care and primary care, and the different transitional stages patients may find themselves in. The tool is accompanied by information on the recommendations that must be made when a DDI is detected, which may consist in modifying the prescribed treatment or implementing strict monitoring. The tool could also be introduced into the existing computerized support systems for drug monitoring and administration so that pharmacists may be warned about potential DDIs.



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.

Nevertheless, the tool is not without limitations. Firstly, although the methodology used to develop it (Delphi methodology) is standard for tools of its characteristics and contributes a high degree of robustness, it is not devoid of biases and possesses some intrinsic limitations in terms of form, content and evidence¹². In addition, given that an explicit tool must be agile and easy to implement, it cannot be excessively lengthy (in this case 66 DDIs are included) and must do without some potentially relevant interactions. This means that, although the tool is capable of a rapid screening of the most concerning interactions, a more in-depth analysis will require recourse to other sources of information. Furthermore,

it must be said that the tool only includes DDIs, excluding drug-disease interactions, of great importance given the profile of these criteria, and therapeutic cascades¹³.

In short, the new tool contains a series of consensual criteria that may potentially contribute to optimizing drug therapy in elderly patients who are frail, have multiple morbidities and receive polypharmacy. Implementation of these criteria should result in an improvement of health outcomes and a decrease in the negative clinical outcomes associated with inappropriate use of medication, with the pharmacist playing the leading role in detecting, preventing, and resolving DDIs, at all levels of healthcare.

Bibliography

1. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. Incorporating pharmacokinetic data into personalised prescribing for older people: challenges and opportunities. *Eur Geriatr Med*. 2021;12:435-42. DOI: 10.1007/s41999-020-00437-5
2. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, *et al*. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2019;53:1005-19. DOI: 10.1177/1060028019853069
3. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
4. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:679-700. DOI: 10.1007/s00228-018-2446-0
5. Anrys P, Petit AE, Thevelin S, Sallevelt B, Drenth C, Soiza RL, *et al*. An International Consensus List of Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older People. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;S1525-8610(21)00315-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.03.019
6. De Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28:4-9. DOI: 10.1136/ejpharm-2019-002111
7. Hanlon JT, Schmadre KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, *et al*. A method for assessing drug therapy appropriateness☆. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-51. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
8. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2014;23:489-97. DOI: 10.1002/pds.3592
9. Liu SJ, Lalic S, Sluggett JK, Cesari M, Onder G, Vetrano DL, *et al*. Medication Management in Frail Older People: Consensus Principles for Clinical Practice, Research, and Education. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22:43-9. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.004
10. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, *et al*. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med*. 2018;16:21. DOI: 10.1186/s12916-018-1007-9
11. De Oliveira Santos Silva R, Macêdo LA, Dos Santos GA, Aguiar PM, De Lyra DP. Pharmacist-participated medication review in different practice settings: Service or intervention? An overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2019;14:e0210312. DOI: 10.1371/journal.pone.0210312
12. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials: Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1000393. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000393
13. McCarthy LM, Visentin JD, Rochon PA. Assessing the Scope and Appropriateness of Prescribing Cascades. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:1023-6. DOI: 10.1111/jgs.15800



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Unidades de preparación centralizada de medicamentos: práctica esencial para la seguridad del paciente

Centralized drug compounding units: an essential driver of patient safety

Ana Herranz, Sagrario Pernia

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Ana Herranz.
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Servicio de Farmacia
c/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid. España.

Correo electrónico:
aherranza@salud.madrid.org

Recibido el 10 de junio de 2021;
aceptado el 17 de junio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11757

Cómo citar este trabajo

- Herranz A, Pernia S. Unidades de preparación centralizada de medicamentos: práctica esencial para la seguridad del paciente.
- Farm Hosp. 2021;45(4):163-4.

La preparación de medicamentos listos para su uso, especialmente mezclas intravenosas tanto estandarizadas como individualizadas, ha sido una reacción unánime y extendida de los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) durante la COVID-19 para mayor aprovechamiento de los medicamentos y seguridad del paciente durante la crisis. La escasez de algunos principios activos, el cambio constante en presentaciones comerciales, la alta rotación y la falta de recursos humanos en las unidades de críticos han sido alguno de los factores catalizadores de esta respuesta¹.

Así, las unidades centralizadas de preparación de medicamentos están en pleno movimiento cuando se cumplen 10 años de la Resolución CM/ResAP (2011) sobre las exigencias relativas a la garantía de calidad y de inocuidad de los medicamentos preparados en las farmacias para las necesidades especiales de los pacientes. Resolución que evidencia la preocupación de las autoridades sanitarias por las condiciones en que se realiza la elaboración de las preparaciones estériles y que aún tiene un largo camino por recorrer para ser una práctica generalizada en toda Europa.

Afortunadamente en nuestro país no es sólo una moda, sino una tendencia que se va consolidando, tal y como reflejan los datos de la encuesta nacional SEFH-2019, en la que se pone de manifiesto un aumento de más de un 60% en los últimos 5 años de los SFH que elaboran centralizadamente. Este incremento, según los autores, es debido a la elaboración de medicamentos peligrosos, otras mezclas parenterales y preparados oftálmicos, lo que demuestra una adaptación constante de las secciones de farmacotecnia a las nuevas demandas².

Observamos en nuestra práctica diaria los importantes avances en el desarrollo de una medicina cada vez más individualizada y la necesidad de proporcionar una farmacoterapia también más personalizada. Nuevos fármacos, vías de administración, terapias avanzadas, vectores de medicamentos, esquemas más complejos y con requerimientos más estrictos en su manipulación, están modulando una nueva configuración estructural y tecnológica para el área de farmacotecnia de los SFH.

Y como referencia la *Guía de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria*, en la que se abordan retos y desafíos, aportando nuevas perspectivas en los modelos físicos, tecnológicos, formativos y organizativos que son relevantes para adaptarnos a las necesidades de los pacientes y a la exigencia de la sociedad. El objetivo de

“contribuir a la eficiencia en el uso de los medicamentos manejados en el hospital. Uso racional y eficiencia están estrechamente entrelazados y producen beneficios terapéuticos para los pacientes, economías para el sistema sanitario y, no menos importante, evitan que cantidades importantes de medicamentos deterioren el medio ambiente”³.

La sistematización de la preparación de medicamentos pasa por tener un conocimiento profundo del medicamento y las necesidades del paciente para diseñar los procesos de preparación más adecuados y por la evaluación de los riesgos asociados a la preparación. Complejidad y variabilidad en la preparación contribuyen a que se produzcan errores en la administración de medicamentos. Organismos nacionales e internacionales recomiendan estrategias que han demostrado reducir las oportunidades de error: desarrollar procedimientos y estándares, formar a los profesionales en la preparación y administración de los medicamentos inyectables, preparar estos medicamentos inyectables centralizadamente en los SFH, constituir equipos multidisciplinares con la participación de farmacéuticos clínicos y modificar la configuración de los equipos de infusión y utilizar tecnologías⁴.

Las soluciones tecnológicas incorporadas al sistema de utilización de medicamentos se han centrado en las últimas décadas en los procesos de prescripción, dispensación y administración. La elaboración está adquiriendo un protagonismo creciente dentro de las prioridades del farmacéutico de hospital y de las soluciones tecnológicas que las empresas ofertan. La incorporación de las nuevas tecnologías en la elaboración de mezclas intravenosas van desde sencillas herramientas para el cálculo de concentraciones, código de barras, balanzas de precisión, cámaras de reconocimiento de imagen o bombas de dosificación volumétrica, hasta los



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.

robots cuyo objetivo final es la eliminación de todos los pasos en la preparación de los cuales un grupo español de farmacéuticos de hospital son partícipes de su desarrollo⁵.

Una buena estrategia para optimizar esta actividad es incluir en los sistemas de prescripción-administración electrónicos del hospital el riesgo asociado a las preparaciones y asumir la preparación centralizada de todas aquellas que sean de riesgo alto y medio. Para ello debemos mejorar nuestros sistemas de información y conseguir algoritmos automáticos de clasificación en función de parámetros como la vía de administración, el riesgo inherente del medicamento, la complejidad de manipulación, la frecuencia con la que se prescribe y el lugar de administración (intrahospitalario, en otros centros asistenciales o a domicilio).

La tecnología es clave para buscar una solución que nos permita llegar al "error cero", pero para ello es necesario que los hospitales entiendan "la tecnología", su funcionamiento y los errores que pretende evitar, así como analizar de qué manera cambiará los procesos clínicos⁶.

Sin embargo, estas estrategias, aunque disponibles, no están siempre implantadas en los hospitales, lo cual podemos incluir en la denominada brecha de "saber-hacer" —*knowing-doing gap*—, que pone de manifiesto la lenta inclusión, a nivel general, de evidencias que han demostrado efectividad en la práctica asistencial (WHO)⁷.

La tecnología es un agente del cambio, pero más importante son las personas.

Durante el proceso de diseño de acciones para mejorar la seguridad del paciente, es importante comprender completamente el proceso de cambio y trabajar en estrecha colaboración con líderes, gerentes, personal profesional y pacientes para lograr resultados.

Existe la necesidad de líderes en seguridad del paciente que se imaginen un marco de "error cero", estén capacitados y motivados para crear las condiciones y culturas organizativas y de equipo para una atención más segura, para garantizar que todos los sistemas y procedimientos cumplan con los más altos estándares, para guiar y motivar al personal. Una verdadera cultura de seguridad del paciente, donde se adquieran buenos hábitos, se utilicen y analicen los errores de forma que nos obliguen a cambiar nuestra forma de hacer, a imaginar otros procesos, a aprender y cambiar.

El único futuro es el que podemos crear aportando valor a nuestra organización y nuestros pacientes. Quizás por ello somos conscientes del enorme potencial de los SFH, y el enorme beneficio asistencial que reciben los pacientes y la ratio de coste-efectividad tan favorable cuando se implementa una unidad centralizada de mezclas intravenosas, que da cobertura asistencial a las necesidades del paciente y de los profesionales con máximas garantías de calidad y sostenibilidad.

Bibliografía

1. García-Gil M, Velayos-Amo A. Experiencia del farmacéutico de hospital en la unidad de cuidados intensivos: Plan COVID. *Farm Hosp*. 2020;44(Supl 1):S32-5.
2. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA; en representación de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp*. 2021;45(1):32-40.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. [Internet] Junio 2014 [consultado 12/05/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
4. Rodríguez-González C, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Durán-García E, Sanjurjo-Saez M. Prevalence of medication administration errors in two medicinal units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):72-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000332>
5. Noticia de prensa: Kiro desarrolla un robot para quimioterapia hospitalaria. [Internet] Diario Expansión on-line. 2014 [consultado 12/05/2021]. Disponible en: <https://www.expansion.com/accesible/2014/01/24/pais-vasco/1390579115.html>
6. Michalek C, Carsan SL. La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración. *Farm Hosp*. 2020;44(3):114-21.
7. World Health Organisation. Draft Global Patient Safety Action Plan 2021-2030. Towards eliminating avoidable harm in healthcare [Internet]. High reliability organisation. pp. 23-30 [consultado 12/05/2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/gpsap/final-draft-global-patient-safety-action-plan-2021-2030.pdf?sfvrsn=fc8252c_5



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Centralized drug compounding units: an essential driver of patient safety

Unidades de preparación centralizada de medicamentos: práctica esencial para la seguridad del paciente

Ana Herranz, Sagrario Pernia

Department of Pharmacy, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Ana Herranz.
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Servicio de Farmacia
c/ Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid. Spain.

Email:
aherranza@salud.madrid.org

Received 10 June 2021;
Accepted 17 June 2021.

DOI: 10.7399/fh.11757

How to cite this paper

Herranz A, Pernia S. Centralized drug compounding units: an essential driver of patient safety. *Farm Hosp.* 2021;45(4):163-4.

Preparation of ready-to-use medicines, especially intravenous infusions, both standardized and individualized, has been a unanimous and extended response by hospital pharmacy departments (HPDs) to the COVID-19 pandemic as they struggled to optimize drug utilization and enhance patient safety. The scarcity of some active ingredients, the constant changes in dose forms and the high turnover rates and staff shortages in critical care units have been some of the factors catalyzing this response¹.

Today, 10 years after the enactment of Resolution CM/ResAP (2011) on the requirements that must be met to ensure the quality and effectiveness of pharmacy-prepared medicines to address patients' needs, centralized compounding units are a thriving reality. The Resolution is testament to the concern of Spanish health authorities with the conditions under which sterile preparations are compounded in the pharmacy setting, a procedure that still has a long way to go before it can be established as a generalized practice across Europe.

Luckily, the setting up of centralized compounding units is not a passing fad in Spain but rather an increasingly established practice, as reflected by the 2019 SEFH National Survey, according to which the number of such units had risen by 60% in the previous 5 years. The authors of the Survey attributed this increase to the decision by many hospitals to compound hazardous medicines, parenteral infusions, and ophthalmic preparations on site. This shows that HPDs are constantly adapting to the changing needs of their hospitals and their patients².

It is undeniable that healthcare is moving towards an increasingly personalized medicine, which also requires a more personalized drug therapy. The advent of new drugs and routes of administration, more advanced therapies, new pharmacological vectors, more complex regimens, and stricter handling requirements is causing a veritable structural and technological upheaval in the compounding units of HPDs.

This was already mentioned in the *Drug Compounding Guidelines for Hospital Pharmacy Departments*, which discussed the difficulties and challenges faced by HPDs and provides new perspectives on the physical, technological, educational, and organizational models required to adapt to the patients' needs and to the demands of society. *The goal is to contribute to a more efficient use of hospital-based medicines. Rational use and efficiency are closely connected and bring about therapeutic benefits for patients, economies for the health system and, last but not least, prevent large amounts of medicines from degrading the environment*³.

A systematic approach to drug compounding should be based on a profound understanding of the drug in question and of patients' needs. This makes it possible to design more appropriate compounding processes and evaluate the risks associated to them. The complexity and variability of the compounding activity could result in drug administration errors. Domestic and international organizations have spearheaded strategies that have been shown to reduce the incidence of errors: the development of procedures and standards, training professionals in the preparation and administration of injectable drugs, centralized compounding of these injectable infusions in HPDs, setting up multidisciplinary teams that include clinical pharmacists, and upgrading infusion devices using cutting-edge technologies⁴.

The technological solutions introduced into the area of medicines utilization have focused in the last few decades on the prescription, dispensing and administration processes. However, compounding is gaining momentum as an area of concern both for hospital pharmacists and for technological solution providers. New technologies for compounding intravenous infusions range from simple tools for calculating concentrations, barcodes, precision scales, image recognition cameras and volumetric dosing pumps to sophisticated robots aimed at eliminating many of the steps involved in drug compounding. A group of Spanish pharmacists is working on the development of one such robotic solution⁵.

A good strategy to optimize the compounding process would also be to include the risk associated to the different preparations into hospitals' electronic prescription and administration systems and to ensure that centralized compounding is used in all high or medium risk cases. This will require improving our information systems and creating automatic classification algorithms based on parameters such as route of administration, inherent



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.

risk of the drug, handling complexity, prescription frequency, and place of administration (in a hospital, in other health centers or at the patient's home).

Technology is key to find a solution leading to "zero errors" but that goal requires hospitals to understand the technology used, how it works, and the errors it seeks to prevent. They must also have an understanding of how the technology is likely to change clinical processes⁶.

However, these strategies, though available, are not always implemented in hospitals, which is often due to the so-called *knowing-doing gap* resulting from the slow inclusion of evidence-based solutions that have shown to be effective in clinical practice (WHO)⁷.

Technology is a driver for change. But people are more important than technology.

Those involved in the process leading to the design of strategies to improve patient safety must fully understand the nature of the changes required and work in close collaboration with leaders, managers, healthcare providers and patients to achieve optimal results.

This endeavor requires the participation of patient safety leaders who are convinced of the need to achieve "zero errors," who are well-trained and motivated to create the organizational and team-based culture and conditions necessary to increase patient safety, guarantee that all systems and procedures comply with the highest standards, and guide and motivate the staff involved. What is needed is a culture dedicated to promoting patient safety where professionals act in a diligent way, utilizing and analyzing errors in such a way that all of us are prompted to change the way we do things, imagine alternative processes, and learn to change.

The future should be built on our efforts to add value to our organizations and our patients. We should all be aware that implementation of centralized intravenous infusion compounding units that address patients' and healthcare providers' needs in an effective and sustainable way is likely to hugely increase the potential of HPDs, provide an enormous clinical benefit to patients, and sharply boost the cost-effectiveness ratio of pharmacological procedures.

Bibliography

1. García-Gil M, Velayos-Amo A. Experiencia del farmacéutico de hospital en la unidad de cuidados intensivos: Plan COVID. *Farm Hosp*. 2020;44(Supl 1):S32-5.
2. Pérez-Encinas M, Lozano-Blázquez A, García-Pellicer J, Torre-Lloveras I, Poveda-Andrés JL, Calleja-Hernández MA; en representación de la Junta de Gobierno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019. Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España. *Farm Hosp*. 2021;45(1):32-40.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. [Internet] June 2014 [accessed 05/12/2021]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
4. Rodríguez-González C, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Durán-García E, Sanjurjo-Saez M. Prevalence of medication administration errors in two medicinal units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):72-8. Available at: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2011-000332>
5. Noticia de prensa: Kiro desarrolla un robot para quimioterapia hospitalaria. [Internet] *Diario Expansión on-line*. 2014 [accessed 05/12/2021]. Available at: <https://www.expansion.com/accesible/2014/01/24/pais-vasco/1390579115.html>
6. Michalek C, Carsan SL. La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración. *Farm Hosp*. 2020;44(3):114-21.
7. World Health Organisation. Draft Global Patient Safety Action Plan 2021-2030. Towards eliminating avoidable harm in healthcare [Internet]. High reliability organisation. pp. 23-30 [accessed 05/12/2021]. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/gpsap/final-draft-global-patient-safety-action-plan-2021-2030.pdf?sfvrsn=fc8252c5_5



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual

Baricitinib and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: results of regular clinical practice

Lara González-Freire^{1,2}, Rosa María Giménez-Candela¹, Susana Castro-Luaces^{1,2}, Ana Belén Veiga-Villaverde¹, Carlos Crespo-Diz^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur. España.

Autor para correspondencia

Lara González Freire
Servicio de Farmacia
Hospital Montecelo
Avenida Mourente, s/n
36071 Pontevedra. España.

Correo electrónico:
lara.gonzalez.freire@sergas.es

Recibido el 31 de octubre de 2020;
aceptado el 29 de marzo de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11586

Cómo citar este trabajo

González-Freire L, Giménez-Candela RM, Castro-Luaces S, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual. Farm Hosp. 2021;45(4):165-9.

Resumen

Objetivo: Objetivo principal: describir la efectividad y seguridad de baricitinib y tofacitinib en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en nuestro centro. Objetivo secundario: analizar si existen diferencias entre ambos fármacos en práctica clínica real.

Método: Estudio observacional retrospectivo de 2 años de duración que incluyó pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con baricitinib o tofacitinib en nuestro centro durante al menos 6 meses. Bases de datos: historia clínica electrónica, aplicativo informático de dispensación a pacientes externos. Variables recogidas: demográficas, factores de mal pronóstico, tratamiento previo, duración de tratamiento, tratamiento concomitante, escala DAS28, número de articulaciones inflamadas y dolorosas, escala visual analógica del dolor, suspensión del tratamiento y reacciones adversas. Evaluación de la efectividad: disminución en la escala DAS28, articulaciones inflamadas y dolorosas y escala visual analógica del dolor a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento. Evaluación de la seguridad: detección de reacciones adversas. Análisis estadístico: prueba *t*-student.

Resultados: Se evaluaron 44 pacientes, 20 (70% mujeres) recibieron tratamiento con baricitinib, 24 (95,8% mujeres) con tofacitinib. Baricitinib redujo la puntuación en la escala DAS28 en 2,3 y 1,7 a los 6 y 12 meses. Tofacitinib en 2 y 1,9 respectivamente. Baricitinib redujo el número de

Abstract

Objective: Main objective: Describe the effectiveness and safety of baricitinib and tofacitinib in patients diagnosed with rheumatoid arthritis in our hospital. Secondary objective: Analyse whether there are differences between the two drugs in routine clinical practice.

Method: Two-year retrospective study of patients diagnosed with rheumatoid arthritis treated in our hospital with baricitinib and tofacitinib for at least 6 months. Databases: Electronic medical record and outpatient medication dispensing software. Variables collected: Demographic variables, poor prognosis factors, previous treatment, duration of treatment, concomitant treatment, DAS28, number of swollen and painful joints, pain visual analogy scale, treatment discontinuation, and adverse reactions. Effectiveness evaluation: Decreases in the DAS28 scale, the number of swollen and painful joints, and the pain Visual Analogy Scale at 6 months and 12 months after starting treatment. Safety evaluation: Detection of adverse reactions. Statistical analysis: Student *t*-test.

Results: A total of 44 patients were evaluated. Of these, 20 (70% women) received treatment with baricitinib and 24 (95.8% women) received tofacitinib. Baricitinib reduced the DAS28 by 2.3 and 1.7 at 6 months and 12 months, respectively, and tofacitinib reduced the scale by 2 and 1.9 at 6 months and 12 months, respectively. Baricitinib reduced the number of swollen and painful joints by 7 at both 6 months and 12 months, and

PALABRAS CLAVE

Artritis Reumatoide; Tratamiento; Inhibidores JAK Kinasa; Tofacitinib; Baricitinib; Efectividad; Seguridad; Reacciones adversas.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Drug therapy; Janus kinase inhibitors; Tofacitinib; Baricitinib; Drug effectivity; Drug safety; Adverse reactions.



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

articulaciones inflamadas y dolorosas en 7 a los 6 y 12 meses, tofacitinib en 4 las inflamadas y 6 las dolorosas. Baricitinib redujo la puntuación en la escala visual analógica del dolor en 7,8 y 6,8; tofacitinib en 5 y 6 a los 6 y 12 meses. El 40% de los pacientes con baricitinib y el 62,5% con tofacitinib precisaron tratamiento con corticoides. El 10% de los pacientes con baricitinib y el 25% de los pacientes con tofacitinib suspendieron el tratamiento por ineficacia. El 10% de los pacientes de baricitinib y el 12,5% de tofacitinib experimentaron reacciones adversas. Sólo un paciente de cada grupo suspendió el tratamiento por reacciones adversas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos.

Conclusiones: Según nuestros resultados, baricitinib y tofacitinib han demostrado ser efectivos y seguros en todas las variables analizadas. Además, ambos fármacos resultaron similares en efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual del tratamiento de la artritis reumatoide.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico que afecta principalmente a la membrana sinovial conduciendo a la destrucción de las estructuras articulares^{1,2}.

La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción y rigidez articular, junto con la limitación funcional de las articulaciones afectadas². Además, se manifiesta mediante síntomas generales como fatiga, malestar general, rigidez matutina, debilidad y depresión que, asociados a la posible afectación extraarticular, disminuyen la calidad y esperanza de vida¹.

Su prevalencia en España es del 1,07% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,70-1,44) de la población adulta, afectando en un mayor porcentaje a mujeres y edades superiores a los 60 años^{3,4}.

En los últimos años hemos asistido a una auténtica revolución en el tratamiento de la AR. El abordaje terapéutico incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo (antiinflamatorios y corticoides) y el inicio simultáneo de una estrategia de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Son fármacos de acción lenta dirigidos especialmente contra moléculas con implicación directa en la patogenia de la enfermedad. Se clasifican en tres grupos: FAME convencionales (FAMEc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos^{5,6}.

Actualmente existen fármacos que bloquean citoquinas, que impiden la coestimulación celular, que actúan frente a moléculas de superficie celular y fármacos dirigidos contra enzimas intracelulares Janus Kinasas (JAK) implicadas en la transmisión de las señales celulares imprescindibles para la producción de citoquinas inflamatorias. Estos fármacos son los inhibidores JAK (iJAK), pequeñas moléculas sintéticas que se administran por vía oral^{2,5,7}.

El desarrollo de estos nuevos fármacos ha propiciado la puesta en marcha de estrategias en el tratamiento de los pacientes con AR como el tratamiento precoz, el tratamiento por objetivo y control cercano y el desarrollo de herramientas que permiten una mejor monitorización de la enfermedad en cada momento de la misma⁵.

Baricitinib (BAR) es un inhibidor reversible y selectivo de la JAK tipo 1 y 2 y tofacitinib (TOF) es un inhibidor selectivo de las JAK tipos 1 y 3. Ambos están indicados, en monoterapia o asociados a metotrexato, en el tratamiento de la AR activa moderada-grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME^{2,6}.

Ambos fármacos han sido sometidos a extensos ensayos clínicos fase III y han demostrado mejoras rápidas en la actividad de la enfermedad, función y resultados percibidos por el paciente^{2,6,8}. Diversos estudios y meta-análisis han evaluado la efectividad y seguridad en práctica clínica real de BAR y TOF en el tratamiento de la AR de pacientes que han fracasado a tratamientos previos comparados con otros FAMEc y FAMEb^{9,10}.

Dado que los iJAK siguen representando una opción de tratamiento de la AR relativamente novedosa, existe la necesidad de utilizar la experiencia obtenida con dichos fármacos en un entorno clínico de vida real para evaluar más a fondo su seguridad y utilidad¹¹.

El objetivo principal de este trabajo consiste en describir la efectividad y seguridad de BAR y TOF en pacientes diagnosticados de AR a tratamiento con estos iJAK en nuestro centro. Como objetivo secundario, analizar si existen diferencias entre ambos fármacos en práctica clínica real.

tofacitinib reduced the number of swollen and painful joints by 4 and 6 at 6 months and 12 months, respectively. Baricitinib reduced the Visual Analogy Scale score by 7.8 and 6.8 at 6 months and 12 months, respectively, and tofacitinib reduced the score by 5 and 6 at 6 months and 12 months, respectively. Corticosteroid treatment was needed in 40% of patients treated with baricitinib and 62.5% of patients treated with tofacitinib. Treatment was discontinued due to loss of effectiveness in 10% of patients receiving baricitinib and 25% of patients treated with tofacitinib. Adverse reactions were experienced by 10% of patients treated with baricitinib and 12.5% of patients treated with tofacitinib. Adverse reactions led to treatment discontinuation in only 1 patient in each group. No statistically significant differences were observed between the two drugs.

Conclusions: The results show that baricitinib and tofacitinib were effective and safe in relation to all the variables analysed. Moreover, both drugs were similar in terms of effectiveness and safety for the treatment of rheumatoid arthritis in real-world clinical practice.

Métodos

Se realizó un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de AR que cumplieron los criterios de financiación establecidos por la Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica (CACFT) y que iniciaron tratamiento con BAR y TOF entre enero de 2018 y diciembre de 2019, con un período mínimo de 6 meses de tratamiento.

Los criterios establecidos por la CACFT para la utilización de BAR y TOF son¹²:

- Ante el fallo primario a un antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).
- En el caso de pérdida de eficacia al tratamiento previo con FAMEc y/o FAMEb atendiendo a criterios de eficiencia y las características de cada paciente.

Se utilizaron la historia clínica electrónica (IANUS® versión 04.53.0102) y el aplicativo informático de dispensación a pacientes externos (Silicon® versión 10.5.0) como fuentes de datos demográficos, analíticos, farmacoterapéuticos y clínicos.

Las variables recogidas fueron edad y sexo como variables demográficas, factor reumatoide (FR) y anticuerpos anticitrulina (ACCP) como factores de mal pronóstico, tratamiento previo con FAMEc y FAMEb, duración del tratamiento, tratamiento concomitante con corticoides, tratamiento concomitante con FAMEc, número de articulaciones inflamadas (NAI) y dolorosas (NAD), puntuación en la escala visual analógica del dolor (EVA), puntuación en la escala de medida de la actividad de la enfermedad (DAS28), reacciones adversas (RA), suspensión del tratamiento y motivo de suspensión.

Para evaluar la efectividad se utilizó como variable principal la disminución en la escala DAS28 a los 6 y 12 meses de tratamiento. Como variables secundarias se utilizaron la disminución en el NAI y NAD, y la disminución en la puntuación de la escala EVA a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento.

La seguridad se evaluó mediante la detección de RA, a través de las manifestaciones clínicas registradas en la historia clínica.

Las variables cualitativas se presentaron con su frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron con su mediana y rango.

Se realizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk para comprobar la distribución normal de las variables dependientes.

Para analizar las diferencias entre los dos iJAK (BAR y TOF) se utilizó la prueba *t-student* con un nivel de significancia estadística ($p < 0,05$). El programa estadístico utilizado fue el software R-Commander (versión Rx64 3.6.1).

Toda la información fue anonimizada y no contiene datos de carácter personal.

Resultados

Características de los pacientes

Durante el periodo enero de 2018 y diciembre de 2019 iniciaron tratamiento con BAR y TOF 48 pacientes en nuestro centro. Se excluyeron 4 pacientes por no llevar un mínimo de 6 meses en tratamiento.

Se evaluaron un total de 44 pacientes, de los cuales 20 (45,5%) recibieron tratamiento con BAR a dosis de 4 mg/24 h y 24 (54,5%) recibieron TOF a dosis de 5 mg/12 h. El 95,0% de los pacientes con BAR y el 70,8% de los pacientes con TOF realizaron tratamiento en monoterapia.

Las características demográficas, factores de mal pronóstico y tratamiento previo recibido con FAMEc y/o FAMEb se describen en la tabla 1.

La mediana (rango) de líneas de tratamiento previo con FAMEb fue de 2 (0-7) para pacientes del grupo BAR y 2 (1-6) para pacientes del grupo TOF. Los FAMEb utilizados fueron etanercept en 23 (47,9%) pacientes, adalimumab en 17 (35,4%) pacientes, abatacept en 15 (31,2%) pacientes, certolizumab en 13 (27,1%) pacientes, infliximab en 13 (27,1%) pacientes, tocilizumab en 13 (27,1%) pacientes, rituximab en 8 (16,7%) pacientes, golimumab en 7 (14,6%) pacientes, ustekinumab en 3 (6,3%) pacientes y secukinumab en 2 (4,2%) pacientes.

Resultados de efectividad

La puntuación en la escala DAS28 se redujo en 2,3 puntos a los 6 meses y 1,7 puntos a los 12 meses en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con BAR comparado con el grupo TOF, en el que la puntuación se redujo en 2 puntos a los 6 meses y 1,9 puntos a los 12 meses. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,074$) (Tabla 2).

El NAI se redujo en 7 tanto a los 6 como a los 12 meses en el grupo BAR y en 4 en el grupo TOF, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = 0,42$) (Tabla 3).

El NAD se redujo en 7 tanto a los 6 como a los 12 meses en el grupo BAR y en 6 en el grupo TOF. Los resultados tampoco mostraron diferencias significativas entre ambos fármacos ($p = 0,67$) (Tabla 3).

La puntuación en la escala EVA se redujo en 7,8 puntos a los 6 meses y 6,8 puntos a los 12 meses en el grupo BAR versus 5 puntos a los 6 meses y 6 puntos a los 12 meses en el grupo TOF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = 0,66$) (Tabla 4).

Precisaron tratamiento concomitante con corticoides 8 (40,0%) de los pacientes que recibieron tratamiento con BAR y 15 (62,5%) de los pacientes que recibieron tratamiento con TOF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos ($p = 0,17$).

La mediana (rango) de duración de tratamiento fue de 14 (7-24) meses en los pacientes que recibieron tratamiento con BAR y de 14 (7-27) meses en los pacientes que recibieron tratamiento con TOF.

Tabla 1. Características de los pacientes, factores de mal pronóstico y tratamientos previos

	BARICITINIB n (%) n = 20	TOFACITINIB n (%) n = 24
Edad [años mediana (rango)]	61 (41-79)	56 (38-79)
Sexo (mujeres)	14 (70,0%)	23 (95,8%)
FR positivo	17 (85,0%)	10 (41,7%)
Presencia de ACCP	16 (80,0%)	16 (66,7%)
Tratamiento previo con FAMEc	20 (100,0%)	24 (100,0%)
Tratamiento previo con FAMEb	15 (75,0%)	22 (91,7%)

ACCP: anticuerpos anticitrulina; FAMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; FAMEc: fármacos modificadores de la enfermedad convencionales; FR: factor reumatoide; n: número de pacientes.

Tabla 2. Puntuaciones en la escala DAS28

	BARICITINIB Mediana (rango)	TOFACITINIB Mediana (rango)
Puntuación DAS28 t0	4,4 (2,7-6,3)	4,9 (3,6-6,2)
Puntuación DAS28 t6	2,1 (0,6-4,1)	2,9 (0,9-5,3)
Puntuación DAS28 t12	2,7 (1,1-3,5)	3 (1,3-5,3)

DAS28: escala de medida de actividad de la enfermedad; t0: inicial; t6: a los 6 meses; t12: a los 12 meses.

Tabla 3. Evolución en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas

	BARICITINIB Mediana (rango)	TOFACITINIB Mediana (rango)
NAI t0	7 (2-10)	4,5 (0-12)
NAI t6	0 (0-0)	0 (0-4)
NAI t12	0 (0-0)	0 (0-1)
NAD t0	7 (2-12)	6 (0-10)
NAD t6	0 (0-0)	0 (0-1)
NAD t12	0 (0-0)	0 (0-1)

NAD: número de articulaciones dolorosas; NAI: número de articulaciones inflamadas; t0: inicial; t6: a los 6 meses; t12: a los 12 meses.

Tabla 4. Puntuaciones en la Escala Visual Analógica del dolor

	BARICITINIB Mediana (rango)	TOFACITINIB Mediana (rango)
Puntuación EVA t0	8,8 (7-10)	8 (3-10)
Puntuación EVA t6	1 (0-5)	3 (2-8)
Puntuación EVA t12	2 (2-4)	2 (1-10)

EVA: Escala Visual Analógica del dolor; t0: inicial; t6: a los 6 meses; t12: a los 12 meses.

El 10% (2) de los pacientes en tratamiento con BAR y el 25% (6) de los pacientes con TOF suspendieron el tratamiento por falta de efectividad debido a un fallo secundario.

Resultados de seguridad

En los pacientes que recibieron tratamiento con BAR, 2 (10%) pacientes presentaron RA; 1 (50%) paciente experimentó aumento de colesterol LDL y transaminasas en el control analítico como RA moderada que ocasionó la suspensión del tratamiento, y 1 (50%) paciente sufrió trastornos gastrointestinales de carácter leve.

De los pacientes que recibieron tratamiento con TOF, 3 (12,5%) experimentaron alguna RA: 1 (33,3%) paciente sufrió enfermedad pulmonar intersticial difusa como RA grave que motivó la suspensión del tratamiento. Los otros 2 pacientes experimentaron RA leves: 1 (33,3%) paciente sufrió astenia y 1 (33,3%) paciente padeció alteraciones gastrointestinales.

El 5% (1) de los pacientes que recibieron BAR y el 4,2% (1) de los pacientes que recibieron TOF suspendieron el tratamiento por RA moderadas/graves.

Los resultados en cuanto a seguridad no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p = 0,5$).

Discusión

La AR es la forma de poliartritis crónica más prevalente y con mayor impacto sociosanitario en nuestro medio. La AR puede provocar diferentes grados de discapacidad, pérdida de calidad de vida e incluso aumento de la mortalidad¹.

Las recomendaciones de tratamiento actuales vigentes en nuestro país, así como el protocolo de tratamiento establecido por la CACFT recomiendan utilizar FAMEc como tratamiento de inicio en cuanto se diagnostique la AR. Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con esta primera estrategia, se pueden utilizar otros FAMEc en terapia secuencial o combinada o añadir un FAMEb en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico. Después del fracaso a un primer FAMEb, se recomienda que el paciente sea tratado con otro FAMEb o un fármaco sintético dirigido^{1,17,18}.

En nuestro estudio, todos los pacientes recibieron tratamiento con FAMEc y la mayoría (75,0% del grupo TOF y 91,7% del grupo BAR) más de un FAMEb previo, con una mediana de líneas de tratamiento de 2, siendo el más frecuente etanercept. Estos resultados se asemejan a los descritos por Mueller *et al.*¹¹ en el que un 84,7% de los pacientes del estudio

habían recibido al menos un FAMEb previo con una media de líneas de tratamiento de 2,2.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes, el grupo TOF era ligeramente más joven y con menos factores de mal pronóstico, pero había un mayor número de mujeres. Estos resultados difieren de los publicados en diversos estudios en los que, aunque la mayoría de los pacientes son mujeres, la población del grupo TOF presenta mayor edad que la población que recibió tratamiento con BAR^{11,16}.

Aunque la puntuación en la escala DAS28 y EVA al inicio del tratamiento era similar entre ambos grupos, el grupo BAR presentaba un mayor NAI y NAD. Estos datos son similares a los descritos por Guidelli *et al.* para evaluar la eficacia y seguridad de BAR, en el que los pacientes presentaban al inicio de tratamiento una puntuación en la escala DAS28 de $4,67 \pm 1,05$, NAD $7,6 \pm 5,7$ y NAI $5,5 \pm 4,5$ [media \pm desviación estándar (DE)]⁴.

Las dosis recibidas de ambos fármacos fueron las descritas en la ficha técnica. Aunque en el caso del BAR la ficha técnica especifica que una dosis de 2 mg al día puede ser apropiada en pacientes de edad igual o superior a 75 años¹⁹; cabe destacar que, en nuestra muestra, todos los pacientes del grupo BAR recibieron una dosis de 4 mg diarios aunque había pacientes de mayor edad. Esta dosis de BAR coincide con la administrada en diversas publicaciones, pero la media de edad de los pacientes no superaba los 75 años^{3,14,16}. A pesar de haber pacientes que recibieron una dosis superior a la recomendada en ficha técnica para su edad, no se observaron RA relacionadas.

Desde la comercialización de los iAK, diversos estudios en vida real evaluaron la efectividad y seguridad de BAR y TOF con resultados similares a los obtenidos en nuestra población.

Iwamoto *et al.* realizaron un estudio para evaluar la efectividad y seguridad de TOF en el que se observó una disminución en la puntuación en la escala DAS28 (media \pm DE) de $5,04 \pm 1,33$ a $3,83 \pm 1,11$ a las 4 semanas, $3,69 \pm 1,19$ a las 12 semanas y $3,53 \pm 1,17$ a las 24 semanas¹².

Spinelli *et al.* realizaron un estudio para evaluar la efectividad y seguridad de BAR durante 48 semanas en 59 pacientes diagnosticados de AR en el que los resultados [mediana (rango intercuartílico)] mostraron una reducción del DAS28 de $4,68$ (1,5) inicial a $3,41$ (1,6), $2,79$ (1,52), $2,79$ (1,66) y $2,77$ (1,55); el NAD de 8 (7) a 4 (5), 2 (4) 1 , (5,5) y 1 (4,5) y el NAI de 4 (4) a 1 (3), 0 (2,25), 0 (4) y 0 (1) a las 4, 12, 24 y 48 semanas, respectivamente. Además, también se registró una mejoría significativa de la percepción de la enfermedad del paciente en la escala EVA¹³. Estos datos son semejantes a los obtenidos en nuestro estudio para DAS28 y EVA. En cuanto al NAI y NAD, nuestra población tenía un mayor NAI inicial, por lo que la reducción fue superior; sin embargo, los resultados obtenidos para el NAD fueron similares.

En cuanto a los resultados obtenidos sobre la suspensión de tratamiento por pérdida de efectividad, en nuestro estudio el 10% de los pacientes en tratamiento con BAR y el 25% de los pacientes con TOF suspendieron el tratamiento por este motivo. Estos resultados son semejantes a los descritos en estudios previos para ambos fármacos^{3,15}. Sin embargo, comparado con el estudio realizado por Fitton *et al.*¹⁶, en el que 14 de 54 pacientes del grupo TOF y 15 de 69 pacientes del grupo BAR suspendieron el tratamiento por ineficacia, fue menor el porcentaje de pacientes del grupo BAR que suspendió el tratamiento por pérdida de eficacia en nuestra población de estudio.

Los glucocorticoides se encuentran entre los fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores más usados en la AR. En países de nuestro entorno los pacientes con AR activa usan glucocorticoides de forma concomitante con FAMEc en porcentajes que van desde el 38% al 55%. En el estudio

realizado por Spinelli *et al.*¹³, al inicio del tratamiento un 78% de los pacientes estaban tomando corticoides de manera concomitante. Este porcentaje se disminuyó al 34,8% al final del periodo de estudio. En el estudio realizado por Guidelli *et al.*¹⁴ el porcentaje de pacientes que tomaban corticoides de forma concomitante se redujo del 70% al 32% al final del periodo de estudio. Estos resultados son similares a los descritos en nuestro estudio, en el que, además, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de corticoides durante el tratamiento con ambos fármacos.

La seguridad de BAR y TOF fue extensamente estudiada en los estudios pivotaes y los estudios publicados anteriormente comentados, siendo las RA descritas con mayor frecuencia las infecciones seguidas de cefalea, náuseas, hipertensión y diarrea para TOF y aumento de LDL, elevación de enzimas hepáticas y náuseas para BAR^{1,2,6,11-18,20}. Estas RA coinciden con las observadas en nuestra población de estudio para ambos fármacos, pero cabe destacar que, siendo las infecciones una de las RA más habituales en este tipo de tratamientos, no se detectó ningún signo de infección en la población de estudio. Además, sólo un pequeño porcentaje de pacientes suspendió el tratamiento debido a RA graves.

Por otro lado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en 2019 una nota informativa con restricciones de uso de TOF debido al incremento de riesgo de tromboembolismo venoso dosis-dependiente en pacientes con al menos un factor de riesgo²¹. No se observó ningún efecto de este tipo en nuestra población de estudio.

Las principales limitaciones de este estudio incluyen su diseño retrospectivo y observacional, ser un estudio unicéntrico con un bajo número de pacientes, además de los posibles sesgos derivados de la ausencia de datos en las historias clínicas. Sin embargo, se trata de un estudio en práctica clínica habitual que hace que los resultados obtenidos puedan ser extrapolados a otros entornos hospitalarios.

En base a nuestros resultados, BAR y TOF han demostrado ser efectivos y seguros en la disminución en la puntuación de la escala DAS28, el NAI, NAD y en la puntuación de la escala EVA. Además, ambos fármacos resultaron similares en cuanto a su efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual del tratamiento de la AR.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de interés

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La artritis reumatoide es una patología inflamatoria crónica con una elevada prevalencia, que causa una importante discapacidad y disminución de la calidad de vida de los pacientes, y con un importante impacto sociosanitario en nuestro entorno. En los últimos años hemos asistido a una revolución en el tratamiento de esta patología con el desarrollo de fármacos dirigidos contra moléculas con implicación directa en la patología de la enfermedad.

La evaluación de la efectividad y seguridad de estos fármacos en práctica clínica habitual permitirá tener un mayor conocimiento de las diferentes alternativas terapéuticas de esta patología y sus efectos beneficiosos y/o perjudiciales en los pacientes.

Bibliografía

- Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. 2019 [consultado 15/10/2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de Baricitinib

(Olumiant®) en artritis reumatoide. 2017 [consultado 14/10/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf>

- Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-76511-6
- Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, *et al.* La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España.

- Rev Esp Salud Pública. 2018 [consultado 12/01/2021];93:e1-19. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/resp/2019.v93/e201903013/>
5. Castañeda S, González-Álvarez I. Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2017;13(2):63-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.02.001
 6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de Tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. 2017 [consultado 14/10/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPFtofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf?x18703>
 7. Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohórquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine*. 2017;12(28):1626-38. DOI: 10.1016/j.med.2017.02.011
 8. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019;58:i17-26. DOI: 10.1093/rheumatology/key225
 9. Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2019;78(6):559-67. DOI: 10.1007/s00393-018-0531-5
 10. Young HL, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:674-81. DOI: 10.1111/jcpt.13142
 11. Mueller RB, Hasler C, Popp F, Mattow F, Durmisi M, Souza A, *et al*. Effectiveness, tolerability, and safety of tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A retrospective Analysis of Real-world data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J. Clin Med*. 2019;8(10):1-14. DOI: 10.3390/jcm810548
 12. Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, *et al*. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(5):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0177057
 13. Spinelli FR, Ceccearelli F, Garufi C, Duca I, Mancuso S, Cipriano E, *et al*. Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33337992
 14. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, De Santis M, Boffini N, Quartuccio L, *et al*. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33338001
 15. García García S, Cardona Pascual I, Larrosa García M, Montoro Ronsano JB, Caparrós Ruiz R, Alonso Martínez C, *et al*. 4CPS-119 Real World experience of tofacitinib and baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: effectiveness and safety evaluation. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(1):A103-4. DOI: 10.1136/ejhp-2020-eahconf.220
 16. Fitten J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33331938. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa858.
 17. Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica. Servicio Gallego de Salud. Xunta de Galicia. Dictamen Sarilumab y actualización protocolo Artritis Reumatoide. 2019 [consultado 29/10/2020]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1118/SARILUMAB%20e%20Actualizaci%C3%B3n%20protocolo%20Artrite%20Reumatoide.pdf>
 18. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, *et al*. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.05.001
 19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha técnica de Baricitinib (Olumiant®). 2017 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
 20. Cid Boza N, Velloso Feijoo ML, Pérez Quintana MJ, Marenco De la Fuente JL. RCO20- Seguridad de los inhibidores JAK en pacientes con artritis Reumatoide en condiciones de práctica clínica diaria. *Reumatol Clin*. 2020;16[Especc Congl]:376 [consultado 15/01/2021]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-congresos-xlvi-congreso-nacional-sociedad-espanola-111-sesion-trabajos-aceptados-solo-para-publicacion-6096-seguridad-de-los-inhibidores-jak-72677-pdf>
 21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota informativa Tofacitinib (Xeljanz®): nuevas restricciones de uso. 2019 [consultado 12/01/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x34225



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Baricitinib and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: results of regular clinical practice

Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual

Lara González-Freire^{1,2}, Rosa María Giménez-Candela¹, Susana Castro-Luaces^{1,2}, Ana Belén Veiga-Villaverde¹, Carlos Crespo-Diz^{1,2}

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

Author of correspondence

Lara González Freire
Servicio de Farmacia
Hospital Montecelo
Avenida Mourente, s/n
36071 Pontevedra. Spain.

Email:
lara.gonzalez.freire@sergas.es

Received 31 October 2020;
Accepted 29 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11586

How to cite this paper

González-Freire L, Giménez-Candela RM, Castro-Luaces S, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Baricitinib and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: results of regular clinical practice. *Farm Hosp.* 2021;45(4):165-9.

Abstract

Objective: Main objective: Describe the effectiveness and safety of baricitinib and tofacitinib in patients diagnosed with rheumatoid arthritis in our hospital. Secondary objective: Analyse whether there are differences between the two drugs in routine clinical practice.

Method: Two-year retrospective study of patients diagnosed with rheumatoid arthritis treated in our hospital with baricitinib and tofacitinib for at least 6 months. Databases: Electronic medical record and outpatient medication dispensing software. Variables collected: Demographic variables, poor prognosis factors, previous treatment, duration of treatment, concomitant treatment, DAS28, number of swollen and painful joints, pain visual analogy scale, treatment discontinuation, and adverse reactions. Effectiveness evaluation: Decreases in the DAS28 scale, the number of swollen and painful joints, and the pain Visual Analogy Scale at 6 months and 12 months after starting treatment. Safety evaluation: Detection of adverse reactions. Statistical analysis: Student *t*-test.

Results: A total of 44 patients were evaluated. Of these, 20 (70% women) received treatment with baricitinib and 24 (95.8% women) received tofacitinib. Baricitinib reduced the DAS28 by 2.3 and 1.7 at 6 months and 12 months, respectively, and tofacitinib reduced the scale by 2 and 1.9 at 6 months and 12 months, respectively. Baricitinib reduced the number of swollen and painful joints by 7 at both 6 months and 12 months, and

Resumen

Objetivo: Objetivo principal: describir la efectividad y seguridad de baricitinib y tofacitinib en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en nuestro centro. Objetivo secundario: analizar si existen diferencias entre ambos fármacos en práctica clínica real.

Método: Estudio observacional retrospectivo de 2 años de duración que incluyó pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con baricitinib o tofacitinib en nuestro centro durante al menos 6 meses. Bases de datos: historia clínica electrónica, aplicativo informático de dispensación a pacientes externos. Variables recogidas: demográficas, factores de mal pronóstico, tratamiento previo, duración de tratamiento, tratamiento concomitante, escala DAS28, número de articulaciones inflamadas y dolorosas, escala visual analógica del dolor, suspensión del tratamiento y reacciones adversas. Evaluación de la efectividad: disminución en la escala DAS28, articulaciones inflamadas y dolorosas y escala visual analógica del dolor a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento. Evaluación de la seguridad: detección de reacciones adversas. Análisis estadístico: prueba *t*-student.

Resultados: Se evaluaron 44 pacientes, 20 (70% mujeres) recibieron tratamiento con baricitinib, 24 (95,8% mujeres) con tofacitinib. Baricitinib redujo la puntuación en la escala DAS28 en 2,3 y 1,7 a los 6 y 12 meses. Tofacitinib en 2 y 1,9 respectivamente. Baricitinib redujo el número de

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Drug therapy; Janus kinase inhibitors; Tofacitinib; Baricitinib; Drug effectivity; Drug safety; Adverse reactions.

PALABRAS CLAVE

Artritis Reumatoide; Tratamiento; Inhibidores JAK Kinasa; Tofacitinib; Baricitinib; Efectividad; Seguridad; Reacciones adversas.



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.

tofacitinib reduced the number of swollen and painful joints by 4 and 6 at 6 months and 12 months, respectively. Baricitinib reduced the Visual Analogy Scale score by 7.8 and 6.8 at 6 months and 12 months, respectively, and tofacitinib reduced the score by 5 and 6 at 6 months and 12 months, respectively. Corticosteroid treatment was needed in 40% of patients treated with baricitinib and 62.5% of patients treated with tofacitinib. Treatment was discontinued due to loss of effectiveness in 10% of patients receiving baricitinib and 25% of patients treated with tofacitinib. Adverse reactions were experienced by 10% of patients treated with baricitinib and 12.5% of patients treated with tofacitinib. Adverse reactions led to treatment discontinuation in only 1 patient in each group. No statistically significant differences were observed between the two drugs.

Conclusions: The results show that baricitinib and tofacitinib were effective and safe in relation to all the variables analysed. Moreover, both drugs were similar in terms of effectiveness and safety for the treatment of rheumatoid arthritis in real-world clinical practice.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, systemic, autoimmune disease that mainly affects the synovial membrane leading to the destruction of joint structures^{1,2}.

Typical symptomatology includes joint pain, swelling, and stiffness, together with functional limitation of the affected joints². It also manifests in general symptoms such as fatigue, malaise, morning stiffness, and weakness and depression which, in association with possible extra-articular involvement, reduce quality of life and life expectancy¹.

In Spain, the prevalence of RA in adults is 1.07% (95% Confidence Interval [95%CI]: 0.70-1.44), and it is higher in women and persons older than 60 years^{3,4}.

In recent years, we have witnessed a genuine revolution in the treatment of RA. The therapeutic approach includes the use of drugs aimed at short-term symptom control (anti-inflammatory drugs and corticosteroids) and the simultaneous initiation of the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). DMARDs are slow-acting drugs that target molecules directly involved in the pathogenesis of the disease. They are classified into three groups: conventional synthetic DMARDs (cDMARDs), biological DMARDs (bDMARDs), and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)^{5,6}.

Some drugs are currently available that block cytokines and cell costimulation, act as cell surface antagonists, and target intracellular Janus Kinase (JAK) enzymes involved in the transmission of cellular signals essential for the production of inflammatory cytokines. These drugs are known as JAK inhibitors (JAKi), which are small synthetic molecules for oral administration^{2,5,7}.

The development of these new drugs has led to the implementation of treatment strategies for patients with RA, such as early treatment, targeted treatment, and close monitoring, and the development of tools that allow better monitoring of the disease at each of its stages⁵.

Baricitinib (BAR) is a reversible selective JAK1 and JAK2 inhibitor and tofacitinib (TOF) is a selective JAK1 and JAK3 inhibitor. Both drugs are indicated as monotherapy or in combination with methotrexate for the treatment of moderate-severe active RA in adults with inadequate response or intolerance to one or more DMARDs^{2,6}.

Both drugs have undergone extensive phase III clinical trials and have demonstrated rapid improvements in disease activity, function, and patient-reported outcomes^{2,6,8}. Several studies and meta-analyses have assessed the effectiveness and safety in real-world clinical practice of BAR and TOF in the treatment of RA in patients who have failed previous treatments with other cDMARDs and bDMARDs^{9,16}.

JAKi are still a relatively novel RA treatment option, thus there is a need to utilize the experience gained with these drugs in real-life clinical settings to further evaluate their safety and utility¹¹.

The main objective of this study was to investigate the effectiveness and safety of BAR and TOF in patients diagnosed with RA receiving treatment with them in our hospital. A secondary objective was to identify any differences between them in real-world clinical practice.

articulaciones inflamadas y dolorosas en 7 a los 6 y 12 meses, tofacitinib en 4 las inflamadas y 6 las dolorosas. Baricitinib redujo la puntuación en la escala visual analógica del dolor en 7,8 y 6,8; tofacitinib en 5 y 6 a los 6 y 12 meses. El 40% de los pacientes con baricitinib y el 62,5% con tofacitinib precisaron tratamiento con corticoides. El 10% de los pacientes con baricitinib y el 25% de los pacientes con tofacitinib suspendieron el tratamiento por ineficacia. El 10% de los pacientes de baricitinib y el 12,5% de tofacitinib experimentaron reacciones adversas. Sólo un paciente de cada grupo suspendió el tratamiento por reacciones adversas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos.

Conclusiones: Según nuestros resultados, baricitinib y tofacitinib han demostrado ser efectivos y seguros en todas las variables analizadas. Además, ambos fármacos resultaron similares en efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual del tratamiento de la artritis reumatoide.

Methods

A single-centre, observational, retrospective study was carried out. We included patients diagnosed with RA who met the funding criteria established by the Central Autonomous Commission for Pharmacy and Therapeutics (CACFT) and who started treatment with BAR and TOF between January 2018 and December 2019 with a minimum period of 6 months of treatment.

The criteria established by the CACFT for the use of BAR and TOF are as follows¹⁷:

- In the case of primary failure to an anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) drug.
- In the case of loss of efficacy of previous treatment with cDMARDs or bDMARDs, based on efficiency criteria and the characteristics of each patient.

The electronic medical record (IANUS version 04.53.0102) and the software application for outpatient dispensing (Silicon version 10.5.0) were used as sources of demographic, analytical, pharmacotherapeutic, and clinical data.

The following variables were collected: age and sex as demographic variables, rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs) as poor prognostic factors, previous treatment with cDMARDs and bDMARDs, treatment duration, concomitant treatment with corticosteroids, concomitant treatment with cDMARDs, number of swollen joints (NSJ) and painful joints (NPJ), visual analogue scale for pain (VAS) score, disease activity score of 28 joints (DAS28), adverse reactions (AR), discontinuation of treatment, and reason for discontinuation.

The primary endpoint used to assess effectiveness was decreases in the DAS28 at 6 months and 12 months of treatment. Secondary endpoints were decreases in the NSJ and NPJ and in VAS scores at 6 and 12 months after initiation of treatment.

Safety was assessed by reviewing the clinical manifestations of ARs recorded in medical records. Qualitative variables are expressed as absolute frequency and percentage, and quantitative variables are expressed as median and range. The Shapiro-Wilk normality test was performed to determine whether the dependent variables followed a normal distribution. Differences between BAR and TOF were analysed using the student *t*-test. A *P*-value of < 0.05 was used as a cutoff for statistical significance. All statistical analyses were performed using the R-Commander software package (version R x64 3.6.1). All data were anonymised by the elimination of personal information.

Results

Patient characteristics

Between January 2018 and December 2019, 48 patients started treatment with BAR and TOF in our hospital. Four patients were excluded because they had not been on treatment for at least 6 months.

A total of 44 patients were evaluated, of whom 20 (45.5%) received treatment with BAR at 4 mg/24 h and 24 (54.5%) received TOF at 5 mg/12 h. Monotherapy was received by 95.0% of BAR patients and

70.8% of TOF patients. Table 1 shows the demographic characteristics of the patients, poor prognostic factors, and prior treatment with cDMARDs or bDMARDs.

Patients in the BAR and TOF groups received a median of 2 (0-7) and 2 (1-6) previous lines of bDMARD therapy, respectively. The following bDMARDs were used: etanercept in 23 (47.9%) patients, adalimumab in 17 (35.4%), abatacept in 15 (31.2%), certolizumab in 13 (27.1%), infliximab in 13 (27.1%), tocilizumab in 13 (27.1%), rituximab in 8 (16.7%), golimumab in 7 (14.6%), ustekinumab in 3 (6.3%), and secukinumab in 2 (4.2%).

Effectiveness

The DAS28 decreased in the BAR group by 2.3 points at 6 months and 1.7 points at 12 months and decreased in the TOF group by 2 points at 6 months and 1.9 points at 12 months. No statistically significant differences were found between groups ($P = 0.074$) (Table 2).

The NSJ decreased in the BAR group by 7 and in the TOF group by 4 at both 6 months and 12 months with no statistically significant differences between groups ($P = 0.42$) (Table 3).

The NPJ decreased in the BAR group by 7 and in the TOF group by 6 at both 6 months and 12 months with no significant differences between groups ($P = 0.67$) (Table 3).

The VAS score decreased in the BAR group by 7.8 points at 6 months and 6.8 points at 12 months and decreased in the TOF group by 5 points at 6 months and 6 points at 12 months. No statistically significant differences were found between the 2 groups ($P = 0.66$) (Table 4).

Concomitant corticosteroid treatment was required in 8 (40.0%) BAR patients and in 15 (62.5%) TOF patients. No statistically significant differences were found between the 2 drugs ($P = 0.17$).

Median treatment duration was 14 (7-24) months in BAR patients and 14 (7-27) months in TOF patients. Treatment was discontinued because of a lack of effectiveness due to secondary failure in 10% (2) of BAR patients and 25% (6) of TOF patients.

Safety outcomes

Adverse reactions were experienced by 2 (10%) BAR patients. In 1 patient (50%), blood analysis showed increased LDL-cholesterol and transaminase concentrations as moderate ARs leading to discontinuation of

Table 1. Patient characteristics, poor prognostic factors, and prior treatment

	BARICITINIB n (%) n = 20	TOFACITINIB n (%) n = 24
Age, years; median (range)	61 (41-79)	56 (38-79)
Sex (women)	14 (70.0%)	23 (95.8%)
Positive RF	17 (85.0%)	10 (41.7%)
Presence of ACPA	16 (80.0%)	16 (66.7%)
Prior treatment with cDMARDs	20 (100.0%)	24 (100.0%)
Pre-treatment with bDMARDs	15 (75.0%)	22 (91.7%)

ACPA: anti-citrullinated protein antibodies; bDMARDs: biological disease-modifying antirheumatic drugs; cDMARDs: conventional disease-modifying antirheumatic drugs; n: number of patients; RF: rheumatoid factor.

Table 2. Scores on the DAS28 scale

	BARICITINIB Median (range)	TOFACITINIB Median (range)
DAS28 score t0	4.4 (2.7-6.3)	4.9 (3.6-6.2)
DAS28 score t6	2.1 (0.6-4.1)	2.9 (0.9-5.3)
DAS28 score t12	2.7 (1.1-3.5)	3 (1.3-5.3)

DAS28: Disease Activity Score; t0: at baseline; t6: at 6 months; t12: at 12 months.

Table 3. Evolution of the number of swollen and painful joints

	BARICITINIB Median (range)	TOFACITINIB Median (range)
NSJ t0	7 (2-10)	4.5 (0-12)
NSJ t6	0 (0-0)	0 (0-4)
NSJ t12	0 (0-0)	0 (0-1)
NPJ t0	7 (2-12)	6 (0-10)
NPJ t6	0 (0-0)	0 (0-1)
NPJ t12	0 (0-0)	0 (0-1)

NPJ: number of painful joints; NSJ: number of swollen joints; t0: at baseline; t6: at 6 months; t12: at 12 months.

Table 4. Visual Analogue Scale for Pain scores

	BARICITINIB Median (range)	TOFACITINIB Median (range)
VAS score t0	8.8 (7-10)	8 (3-10)
VAS score t6	1 (0-5)	3 (2-8)
VAS score t12	2 (2-4)	2 (1-10)

t0: at baseline; t6: at 6 months; t12: at 12 months; VAS: Visual Analogue Scale for Pain.

treatment. The other patient (50%) experienced mild gastrointestinal disturbances.

Adverse reactions were experienced by 3 (12.5%) TOF patients. One patient (33.3%) experienced diffuse interstitial lung disease as a severe AR leading to discontinuation of treatment. The other 2 patients experienced mild ARs. One (33.3%) experienced asthenia and 1 (33.3%) experienced gastrointestinal disturbances.

Moderate-severe ARs led to treatment discontinuation in 5.0% (1) of BAR patients and 4.2% (1) of TOF patients. The safety results showed that there were no statistically significant differences between the two groups ($P = 0.5$).

Discussion

Rheumatoid arthritis is the most prevalent form of chronic polyarthritis and has a major social and health impact in Spain. It can lead to varying degrees of disability, loss of quality of life, and even increased mortality¹.

In Spain, current treatment guidelines and the CACFT treatment protocol recommend the use of cDMARDs as initial treatment as soon as RA is diagnosed. If the therapeutic target is not reached using this initial strategy, other cDMARDs can be used in sequential or combined therapy or a bDMARD can be added depending on the patients' characteristics and the presence of poor prognostic factors. If treatment with the first bDMARD is unsuccessful, it is recommended that patients are treated with another bDMARD or a targeted synthetic drug^{1,17,18}.

In the present study, all patients received treatment with cDMARDs. Of these patients, the majority (75% of the TOF group and 91.7% of the BAR group) received more than 1 previous bDMARD. The patients received a median of 2 treatment lines, the most frequent being etanercept. These results are similar to those obtained in a study by Mueller *et al.*¹¹, in which 84.7% of patients had received at least 1 previous bDMARD with a median of 2.2 treatment lines.

Regarding demographic data, patients were slightly younger and had fewer poor prognostic factors in the TOF group than patients in the BAR group: however, there were more women in the TOF group than in the BAR group. These results differ from those published in previous studies, in which the majority of patients were female: however, the patients were older in the TOF groups than patients in the BAR groups^{11,16}.

Although the baseline DAS28 and VAS scores were similar in the two groups, the BAR group had a higher NSJ and NPJ. These results are similar

to those described in a study by Guidelli *et al.*, in which they evaluated the efficacy and safety of BAR. The patients had a baseline DAS28 score of 4.67 ± 1.05 , NPJ of 7.6 ± 5.7 , and NSJ of 5.5 ± 4.5 (mean \pm standard deviation [SD])¹⁴.

The doses administered were those described in the summary of product characteristics (SPC). Although the SPC specifies that 2 mg/d BAR may be appropriate in patients aged at least 75 years¹⁹, it should be noted that all BAR patients, including older patients, received 4 mg/d. This dose is the same as that administered in previous studies, although the patients had a mean age of less than 75 years^{13,14,16}. Although some patients received a higher dose than that recommended for their age in the SPC, no related adverse drug reactions were observed.

Since JAKi were launched, several real-life studies have assessed the effectiveness and safety of BAR and TOF and have obtained similar results to those obtained in the two study groups.

Iwamoto *et al.* conducted a study to evaluate the effectiveness and safety of TOF. They observed a decrease in the DAS28 (mean \pm SD) from 5.04 ± 1.33 to 3.83 ± 1.11 at 4 weeks, to 3.69 ± 1.19 at 12 weeks, and to 3.53 ± 1.17 at 24 weeks¹².

Spinelli *et al.* conducted a study to assess the effectiveness and safety of BAR over 48 weeks in 59 patients diagnosed with RA. At weeks 4, 12, 24, and 48, the results (median [interquartile range]) showed a reduction in the DAS28 from an initial 4.68 (1.5) to 3.41 (1.6), to 2.79 (1.52), to 2.79 (1.66), and to 2.77 (1.55), respectively. At the same time points, the NPJ decreased from 8 (7) to 4 (5), to 2 (4), to 1 (5.5), and to 1 (4.5) and the NSJ decreased from 4 (4) to 1 (3), to 0 (2.25), to 0 (4), and to 0 (1), respectively. In addition, the VAS scores showed significant improvements in patient-reported outcomes¹³. These results are similar to the DAS28 and VAS scores observed in our study. The baseline NSJ was higher in our sample than that in their study, and so the reduction was greater; however, the results on the NPJ were similar in both studies.

In the present study, treatment was discontinued due to loss of effectiveness in 10% of the BAR patients and 25% of the TOF. These results are similar to those reported for both drugs in previous studies^{3,15}. However, fewer patients discontinued treatment for this reason in the BAR group in the present study than in the study by Fitton *et al.*¹⁶, in which 14 out of 54 patients in the TOF group and 15 out of 69 patients in the BAR group discontinued treatment due to inefficacy.

Glucocorticoids are among the most commonly used anti-inflammatory and immunosuppressive drugs for RA. In other developed countries, patients with active RA use concomitant glucocorticoids and cDMARDs in percentages ranging from 38% to 55%. Spinelli *et al.*¹³, reported that 78.0% of patients were taking concomitant corticosteroids at the start of treatment with BAR. By the end of the study period, this percentage had decreased to 34.8%. Guidelli *et al.*¹⁴ found that the percentage of patients taking concomitant corticosteroids decreased from 70% at the beginning of the study

period to 32% at the end of the period. These results are similar to those described in our study. In addition, we found no significant differences in the need for corticosteroids during treatment with both drugs.

The aforementioned studies and the pivotal studies investigated the safety of BAR and TOF. The most frequently described ARs to TOF were infections followed by headache, nausea, hypertension, and diarrhoea, and the ARs to BAR were increased LDL concentrations, elevated liver enzymes, and nausea^{1,2,6,11-18,20}. We observed similar ARs to the two drugs in our study population. Nevertheless, it is striking that we observed no signs of infection, despite this AR being one of the most common in this type of treatment. Moreover, only a small percentage of patients discontinued treatment due to severe ARs.

However, in 2019, the Spanish Agency for Medicines and Health Products published a recommendation on restrictions to the use of TOF due to the increased risk of dose-dependent venous thromboembolism in patients with at least one risk factor²¹. No such effect was observed in our study population.

Our study is limited by its having a retrospective observational design, being a single-centre study with a small number of patients, and having possible biases due to the absence of data in the medical records. However, it was conducted in the setting of real-world clinical practice, and thus the results can be extrapolated to other hospital settings.

Based on our results, BAR and TOF have been shown to be effective and safe for use in decreasing DAS28, NSJ, NPJ, and VAS scores. In addition, both drugs demonstrated similar effectiveness and safety in real-world clinical practice in the treatment of RA.

Funding

No funding.

Conflicts of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease with high prevalence. It causes significant disability and reduced quality of life and has a major social and health impact in Spain. In recent years, we have witnessed a revolution in the treatment of this disease due to the development of drugs targeting molecules directly involved in the pathogenesis of disease.

The evaluation of the effectiveness and safety of these drugs in real-world clinical practice will help us gain a better understanding of the different therapeutic alternatives for this disease and their beneficial or harmful effects on patients.

Bibliography

- Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. 2019 [accessed 10/15/2020]. Available at: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de Baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. 2017 [accessed 10/14/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf>
- Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, *et al.* The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-76511-6
- Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, *et al.* La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2018 [accessed 01/12/2021];93:e1-19. Available at: <https://www.scielosp.org/article/resp/2019.v93/e201903013/>
- Castañeda S, González-Álvoro I. Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide. *Rheumatol Clin.* 2017;13(2):63-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.02.001
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de posicionamiento terapéutico de Tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. 2017 [accessed 10/14/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf?x18703>
- Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohórquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine.* 2017;12(28):1626-38. DOI: 10.1016/j.med.2017.02.011
- Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:i17-26. DOI: 10.1093/rheumatology/key225
- Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2019;78(6):559-67. DOI: 10.1007/s00393-018-0531-5
- Young HL, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45:674-81. DOI: 10.1111/jcpt.13142
- Mueller RB, Hasler C, Popp F, Mattow F, Durmisi M, Souza A, *et al.* Effectiveness, tolerability, and safety of tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A retrospective Analysis of Real-world data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J. Clin Med.* 2019;8(10):1-14. DOI: 10.3390/jcm810548

12. Iwamoto N, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, *et al*. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12(5):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0177057
13. Spinelli FR, Ceccearelli F, Garufi C, Duca I, Mancuso S, Cipriano E, *et al*. Effectiveness and safety of baricitinib in rheumatoid arthritis: a monocentric, longitudinal, real-life experience. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33337992
14. Guidelli GM, Viapiana O, Luciano N, De Santis M, Boffini N, Quartuccio L, *et al*. Efficacy and safety of baricitinib in 446 patients with rheumatoid arthritis: a real-life multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33338001
15. García García S, Cardona Pascual I, Larrosa García M, Montoro Ronsano JB, Caparrós Ruiz R, Alonso Martínez C, *et al*. 4CPS-119 Real World experience of tofacitinib and baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: effectiveness and safety evaluation. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(1):A103-4. DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-eahoconf.220
16. Fitton J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33331938. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa858.
17. Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica. Servicio Gallego de Salud. Xunta de Galicia. Dictamen Sarilumab y actualización protocolo Artritis Reumatoide. 2019 [accessed 10/29/2020]. Available at: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1118/SARILUMAB%20e%20Actualizaci%C3%B3n%20protocolo%20Artrite%20Reumatoide.pdf>
18. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, *et al*. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):279-94. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.05.001
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha técnica de Baricitinib (Olumiant®). 2017 [accessed 01/16/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
20. Cid Boza N, Velloso Feijoo ML, Pérez Quintana MJ, Marenco De la Fuente JL. RC020- Seguridad de los inhibidores JAK en pacientes con artritis Reumatoide en condiciones de práctica clínica diaria. *Reumatol Clin*. 2020;16(Espec Cong):376 [accessed 01/15/2021]. Available at: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-congresos-xlvi-congreso-nacional-sociedad-espanola-111-sesion-trabajos-aceptados-solo-para-publicacion-6096-seguridad-de-los-inhibidores-jak-72677-pdf>
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota informativa Tofacitinib (Xeljanz®): nuevas restricciones de uso. 2019 [accessed 01/12/2021]. Available at: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-18-2019-Tofacitinib.pdf?x34225



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular

Evaluation of antithrombotic treatment in institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation

Javier Alaba-Trueba¹, Enrique Arriola-Manchola², Alexander Ferro-Uriguen³, Idoia Beobide-Tellería³, Silvia Martínez-Arrechea³

¹Fundación Matia, San Sebastián. España. ²Unidad de Memoria y Alzheimer, Fundación Matia, San Sebastián. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Ricardo Bermingham, Fundación Matia, San Sebastián. España.

Autor para correspondencia

Javier Alaba Trueba
Plaza de Armerías, 4-5° C
20011 San Sebastián (Guipúzcoa). España.
Correo electrónico:
javier.alaba@matiafundazioa.eus

Recibido el 26 de enero de 2021;
aceptado el 5 de abril de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11649

Cómo citar este trabajo

Alaba-Trueba J, Arriola-Manchola E, Ferro-Uriguen A, Beobide-Tellería I, Martínez-Arrechea S. Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular. *Farm Hosp.* 2021;45(4):170-5.

Resumen

Objetivo: Los objetivos de este trabajo son estudiar el tipo de tratamiento antitrombótico y sus complicaciones en pacientes institucionalizados con fibrilación auricular no valvular y evaluar el grado de control anticoagulante con medicamentos tipo antivitamina K.

Método: Estudio observacional de seguimiento prospectivo realizado en siete centros gerontológicos durante el año 2016, valorando en aquellos residentes con fibrilación auricular no valvular la terapia antitrombótica establecida y las incidencias embólicas, hemorrágicas y la mortalidad. En los residentes anticoagulados con antivitamina K se midió el control de la anticoagulación, estimándose un mal control si el método de Rosendaal fuese < 65% o el tiempo en rango terapéutico directo < 60%.

Resultados: De los 699 residentes analizados, el 20,6% tenían un diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, con una edad media de 85,83 años. El riesgo cardioembólico fue alto (CHA₂DS₂-VASc medio 4,79), así como el riesgo hemorrágico (HAS-BLED medio 3,04). El 50% estaban anticoagulados, principalmente con antivitamina K, de los cuales al menos el 56% no se encontraban dentro del rango terapéutico. Un 16% de los residentes no tenían prescrita terapia antitrombótica, destacando en éstos una mayor dependencia funcional, cognitiva y edad más avanzada. Se encontró una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios

Abstract

Objective: The goals of this study were to analyze the type of antithrombotic treatment administered to institutionalized patients with nonvalvular atrial fibrillation (and any ensuing complications) and to evaluate the degree of anticoagulation control achieved with vitamin K antagonists.

Method: This was a prospective observational follow-up study carried out in seven elderly care facilities during 2016. Patients with nonvalvular atrial fibrillation were evaluated for their antithrombotic therapy and any embolic or hemorrhagic events, as well as for mortality. Subjects on anticoagulation treatment with VKAs were evaluated for anticoagulation control, with control considered poor if the mean time in therapeutic range was < 65% when measured with Rosendaal's method or < 60% when determined by the direct method.

Results: Of the 699 residents evaluated, 20.6% had a diagnosis of NVAf. Average age was 85.83 years. Both the cardioembolic (mean CHA₂DS₂-VASc score: 4.79), and the hemorrhagic (mean HAS-BLED score: 3.04) risk were high. Fifty percent received anticoagulation treatment, mainly with vitamin K antagonists, of whom at least 56% were not within the therapeutic range. Sixteen percent of the residents, the oldest and most functionally and cognitively dependent ones, had not been prescribed any antithrombotic therapy. A higher frequency of hospital admissions induced by cardiovascular and bleeding events was

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular; Anticoagulantes; Centros gerontológicos; Tratamiento; Persona mayor frágil.

KEYWORDS

Atrial fibrillation; Anticoagulants; Nursing homes; Treatment; Frail elderly.



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

de causa cardiovascular y de sangrados en aquellos residentes anti-coagulados, aunque no hubo diferencias significativas.

Conclusiones: La mitad de los pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular están anticoagulados, un tercio antiagregados y algunos sin tratamiento antitrombótico, observando que a medida que disminuye la funcionalidad las estrategias van en la línea de una desintensificación terapéutica. El grado de control anticoagulante con antivitamina K es inadecuado en el 56% de los casos, por lo que es imprescindible monitorizar el tiempo en rango terapéutico para optimizar el tratamiento cuando sea necesario.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población geriátrica, que afecta a un 6% de la población española¹, pudiendo alcanzar un 17% en unidades de larga estancia^{2,3}.

La FA incrementa la morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo la causa de un 15% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y de un 30% de los ACV totales, los cuales generan una discapacidad permanente en un 60% de los casos y una mortalidad del 20%⁴.

Las causas más frecuentes de FA son la cardiopatía isquémica o hipertensiva, debiendo diferenciarse la FA valvular en aquellos casos con estenosis mitral moderada o severa o bien aquellos portadores de prótesis mecánicas, de la no valvular (FANV), ya que las estrategias de tratamiento son diferentes⁵.

El tratamiento anticoagulante es la medida más efectiva para la prevención de ACV y embolias sistémicas en pacientes con FANV. El uso de medicamentos antagonistas de la vitamina K (AVK) tiene ciertas peculiaridades, como una estrecha ventana terapéutica, respuesta poco predecible y múltiples interacciones con otros medicamentos o alimentos. Sin embargo, cuenta con la ventaja de disponer de antídoto y de ser una estrategia con buena relación coste beneficio⁶. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tienen una respuesta más predecible sin necesidad de monitorización, menor riesgo de interacciones y son recomendados de primera elección en las guías de la *American Heart Association* (AHA) y la *European Society of Cardiology* (ESC)^{5,7}. Dado el alto riesgo tanto embólico como hemorrágico de la población institucionalizada con limitada expectativa de vida, la terapia de prevención tromboembólica genera un dilema clínico y ético. Por otra parte, la falta de inclusión en ensayos clínicos de dicha tipología de pacientes, limita la evidencia científica en cuanto a la eficacia y seguridad de las diferentes intervenciones.

De este modo, la selección de la estrategia terapéutica para la FANV es motivo de estudio. Un trabajo realizado en centros gerontológicos⁸ analizó diferentes factores asociados a la elección de una estrategia anticoagulante u otra, encontrando que la existencia de antecedentes de ACV aumentaba la utilización de ACOD y la presencia de enfermedad renal crónica la de AVK. En otro estudio realizado nuevamente en el ámbito residencial, se analizaron los motivos de no prescripción de terapia anticoagulante en pacientes institucionalizados con FA, y encontraron que la presencia de caídas de repetición, antecedente hemorrágico o edad avanzada fueron los factores más destacados⁹.

La eficacia y tolerabilidad de los AVK depende de la calidad del control anticoagulante, reflejado por el tiempo en rango terapéutico (TRT) medio de los valores de índice internacional normalizado (INR), cuyos valores deben estar en un rango entre 2,0 y 3,0. Un porcentaje de TRT subóptimo se traduce en un mayor riesgo de padecer efectos adversos y un aumento significativo de la tasa de mortalidad¹⁰.

La estimación del riesgo tromboembólico se establece por medio de la escala CHA₂DS₂-VASc, considerándose de alto riesgo en varones ≥ 2 y en mujeres ≥ 3 ¹¹. El riesgo hemorrágico se mide con la escala HAS-BLED, siendo alto si ≥ 3 ¹². En una revisión sistemática se observa que el riesgo de sangrado mayor es similar con la terapia antiagregante (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) que con la anticoagulación oral, excepto para la hemorragia intracraneal, con similares tasas de mortalidad¹³.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar el tipo de tratamiento antitrombótico y sus complicaciones en pacientes con FANV institucionalizados. Como objetivos secundarios se evalúa el grado de control de la terapia anticoagulante con AVK.

found in these residents, although differences were not statistically significant.

Conclusions: Half of institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation are anticoagulated, a third on antiplatelet therapy, and some without any antithrombotic treatment. This study showed that as functionality decreases, treatment strategies are increasingly aimed at therapeutic deintensification. Given that the degree of anticoagulation control with vitamin K antagonists is inadequate in 56% of cases, it is essential to monitor the time in therapeutic range to optimize treatment as needed.

Métodos

Estudio observacional de seguimiento prospectivo multicéntrico realizado en siete centros gerontológicos de Guipúzcoa. Como criterios de inclusión al estudio se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de una FANV permanente desde al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

Se recogieron los datos clínicos y demográficos de las historias clínicas electrónicas (HCE) el 1 de octubre de 2015. Para el grado de control anticoagulante con AVK se evaluó el TRT en dos periodos de tiempo (1 de octubre 2015 y 1 de abril 2016), estableciendo la media de ambos resultados, así como el grado de control. Para los pacientes con tratamiento antitrombótico, se estableció un periodo de seguimiento del 1 de octubre de 2015 al 1 de octubre del 2016, evaluándose los posibles eventos adversos.

Las variables analizadas fueron la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson, la capacidad funcional mediante el índice de Barthel, la valoración cognitiva por medio del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC) 35 y la escala GDS-FAST de Reisberg, el índice de masa corporal, el número de caídas y el número de medicamentos prescritos, excluyendo los medicamentos prescritos a demanda. El aclaramiento de creatinina estimado se obtuvo mediante la fórmula de Cockcroft y Gault¹⁴. El riesgo cardiembólico se calculó por medio de la escala CHA₂DS₂-VASc¹¹ y el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED¹². Las variables estudiadas en el periodo de seguimiento fueron la presencia de eventos embólicos (ACV, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar) y hemorrágicos de cualquier gravedad, así como los ingresos hospitalarios de causa cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca) y la mortalidad a través de las incidencias registradas en la HCE.

Para los residentes en tratamiento con AVK se estableció el grado de control anticoagulante mediante el cálculo del TRT según el método de Rosendaal (MR)⁵, que calcula el porcentaje de tiempo en el que el paciente está en rango terapéutico, asumiendo una progresión lineal entre los valores consecutivos de INR y mediante el TRT directo que analiza las determinaciones en rango del total de las mismas. El rango de niveles para una correcta anticoagulación se establece con un intervalo de INR entre 2-3, determinando un mal control si al cabo de 6 meses el MR es $< 65\%$ o el TRT directo es $< 60\%$.

Se realizó un análisis descriptivo de medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación típica y amplitud intercuartilica) para variables cuantitativas, y de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas. Se emplearon análisis estadísticos para la comparación de variables cualitativas (chi cuadrado) y cuantitativas no paramétricos (U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis). Los análisis se efectuaron con el programa IBM SPSS Statistic versión 19.0, considerándose significativos los valores de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas: la recogida de datos de la historia clínica para fines de investigación fue realizada por los investigadores, quienes también fueron encargados de la anonimización de los datos. El trabajo ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del área sanitaria correspondiente en el que se realiza el estudio (número de identificación PFI-ACO.2015-01).

Resultados

La población de los siete centros gerontológicos la conformaron en el momento del estudio 699 residentes, con una edad media de 83,50 años, siendo el 80% mujeres, con una dependencia grave (índice de Barthel < 40) en el 46%, deterioro cognitivo con un MEC-35 < 20 puntos en el 69% y una media de medicamentos de 7,31.

La prevalencia de FANV fue del 20,6% ($n = 144$), con una edad media de 84,81 años ($82,84 \pm 6,10$ años en hombres y $86,42 \pm 6,88$ años en

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los usuarios con fibrilación auricular no valvular en función de las diferentes estrategias de tratamiento

	FANV N = 144 media ± DT n (%)	AVK 58 (40%) media ± DT n (%)	ACOD 14 (10%) media ± DT n (%)	AAG 49 (34%) media ± DT n (%)	NO TTO 23 (16%) media ± DT n (%)	p
Características						
Edad	85,83 ± 6,86	84,14 ± 6,56	86,36 ± 5,79	86,12 ± 6,40	89,13 ± 8,15	0,03*
Sexo ♀	85 (59,0%)	30 (51,7%)	9 (64,3%)	28 (57,1%)	18 (78,0%)	0,17
Índice Barthel	44,13 ± 32,12	54,72 ± 29,67	54,00 ± 33,17	36,04 ± 30,13	28,65 ± 32,29	< 0,01*
MEC-35	14,84 ± 11,31	17,86 ± 10,91	20,07 ± 7,67	12,49 ± 11,15	9,17 ± 11,44	< 0,01*
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,79 ± 1,34	4,86 ± 1,41	5,36 ± 0,93	4,65 ± 1,33	4,57 ± 1,41	0,22
HAS-BLED	3,04 ± 0,91	3,26 ± 0,93	3,21 ± 0,58	2,80 ± 0,98	2,91 ± 0,79	0,09
Índice Charlson	3,51 ± 1,44	3,59 ± 1,60	3,86 ± 1,41	3,12 ± 1,23	3,91 ± 1,38	0,13
N.º caídas	2,18 ± 3,92	3,10 ± 4,88	2,43 ± 2,53	1,61 ± 3,56	0,91 ± 1,47	< 0,01*
N.º medicamentos	7,85 ± 2,73	8,84 ± 2,58	8,29 ± 1,97	7,55 ± 2,47	5,7 ± 2,78	< 0,01*
Factores de riesgo						
Diabetes	35 (24,3%)	16 (27,6%)	3 (21,4%)	9 (18,4%)	7 (30,4%)	0,61
Hipertensión	92 (63,9%)	42 (72,4%)	12 (85,7%)	27 (55,1%)	11 (47,8%)	0,03*
EPOC	24 (16,7%)	8 (13,8%)	3 (21,4%)	7 (14,3%)	6 (26,1%)	0,52
Neoplasias	17 (11,8%)	7 (12,1%)	0 (0,0%)	7 (14,3%)	3 (13,0%)	0,53
IMC < 19	14 (9,7%)	4 (7,4%)	1 (7,1%)	5 (10,4%)	4 (17,4%)	0,96
Antecedente CV						
ACV	54 (37,5%)	18 (31,0%)	6 (42,9%)	22 (44,9%)	8 (34,8%)	0,49
ICC	67 (46,5%)	27 (46,6%)	8 (57,1%)	21 (42,9%)	11 (47,8%)	0,82
ERC (ClCr < 45ml/min)	52 (36,1%)	18 (31,6%)	8 (57,1%)	14 (29,8%)	12 (52,2%)	0,09

AAG: antiagregante; ACOD: anticoagulantes de acción directa; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: escala de estimación de riesgo de accidente de cerebrovascular; ClCr: aclaramiento de creatinina; CV: cardiovascular; DT: desviación típica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FANV: fibrilación auricular no valvular; HAS-BLED: escala de estimación de riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; MEC-35: Mini-Examen Cognoscitivo; TTO: terapia antitrombótica. *p < 0,05.

mujeres), siendo el 41% hombres. El 50% se encontraban anticoagulados, principalmente con AVK. En la tabla 1 se pueden apreciar las características demográficas y clínicas de los residentes con las diferentes estrategias de tratamiento. En cuanto a los medicamentos anticoagulantes prescritos, entre los AVK el 100% fue el acenocumarol, y entre los ACOD un 57% rivaroxabán, 36% apixabán y un 7% dabigatrán. Con respecto al tratamiento antiplaquetario, el 88% fue el ácido acetilsalicílico, un 10% clopidogrel y en un 2% terapia doble con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. Ningún residente se encontraba en tratamiento con la asociación de anticoagulante

y antiagregante. Un 16% de los pacientes no estaba en tratamiento con ningún medicamento antitrombótico.

La media de la escala CHA₂DS₂-VASc fue de 4,86 ± 1,25 (varones 4,71 ± 1,40; mujeres 4,85 ± 1,31) y la escala HAS-BLED de 3,04 ± 0,92 (varones 3,12 ± 1,01; mujeres 2,99 ± 0,83). Esto supone una población con alto riesgo cardioembólico y hemorrágico.

El grado de control de la anticoagulación a lo largo del año de seguimiento fue inadecuado en el 56,2% según el MR y en el 60,3% según el TRT directo. En la tabla 2 se describen las características clínicas en función

Tabla 2. Factores asociados al grado de control de la terapia anticoagulante con antivitaminas K calculado mediante la fórmula del tiempo en rango terapéutico directo

	Mal control (n = 35; 60,3%) (media ± DT)	Buen control (n = 23; 39,7%) (media ± DT)	p
Edad	84,47 ± 6,63	83,59 ± 6,55	0,42
Índice Barthel < 40, n (%)	14 (38,9%)	6 (27,3%)	0,36
MEC-35	18,46 ± 10,73	16,91 ± 11,36	0,57
Índice Charlson	3,69 ± 1,69	3,36 ± 1,46	0,43
N.º medicamentos	9,11 ± 2,76	8,36 ± 2,32	0,32
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5,03 ± 1,29	4,55 ± 1,56	0,25
HAS-BLED	3,31 ± 0,75	3,23 ± 1,15	0,58
Peso	68,70 ± 13,36	67,38 ± 16,28	0,72
IMC < 22, n (%)	4 (12,1%)	3 (14,3%)	0,82
ClCr, ml/min	59,33 ± 25,48	57,33 ± 31,64	0,79
N.º caídas	2,29 ± 4,01	3,91 ± 5,58	0,60
Sexo (mujer), n (%)	19 (52,8%)	11 (50,0%)	0,83
Diabetes mellitus, n (%)	9 (25,0%)	7 (31,8%)	0,57
Hipertensión, n (%)	25 (69,4%)	17 (77,2%)	0,52
ICC, n (%)	18 (50,0%)	9 (40,9%)	0,50
ACV, n (%)	12 (33,3%)	6 (27,3%)	0,63

Mal control: TRT directo < 60%; buen control: TRT directo ≥ 60%.

ACV: accidente cerebrovascular; CHA₂DS₂-VASc: escala de estimación de riesgo de accidente de cerebrovascular; ClCr: aclaramiento de creatinina; DT: desviación típica; HAS-BLED: escala de estimación de riesgo de hemorragia asociado al tratamiento anticoagulante; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IMC: índice de masa corporal; MEC-35: Mini-Examen Cognoscitivo; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 3. Eventos adversos relacionados con la terapia antitrombótica

	AVK (n = 58)	ACOD (n = 14)	AAG (n = 49)	OR (IC 95%)	p
Sangrados, n (%)	4 (6,9%)	2 (14,3%)	3 (6,1%)	0,56 (0,27-1,12) ^a 0,70 (0,41-1,18) ^b	0,12 0,10
Ingresos de causa cardiovascular, n (%)	13 (22,4%)	2 (14,3%)	3 (6,1%)	1,73 (0,44-8,76) ^a 4,03 (0,98-10,71) ^b	0,34 0,06
Fallecimientos, n (%)	17 (29,3%)	2 (14,3%)	12 (24,5%)	2,48 (0,93-2,61) ^a 1,10 (0,21-2,84) ^b	0,39 0,14
ACV, n (%)	0	0	2 (4,1%)	-	-

AAG: antiagregante; ACOD: anticoagulantes de acción directa; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas vitamina K; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aContraste de hipótesis Chi² no paramétrica AVK versus ACOD.

^bContraste de hipótesis Chi² no paramétrica anticoagulantes (AVK + ACOD) versus AAG.

del grado de control de la terapia anticoagulante según el TRT directo, sin que se observaran diferencias significativas. Durante el seguimiento de los pacientes reclutados se encontró una mayor frecuencia de mortalidad en pacientes con mal control (37,1%) de la anticoagulación con AVK respecto a aquellos con buen control (17,4%), sin que esta diferencia resulte estadísticamente significativa (*odds ratio* [OR] = 2,89; intervalo de confianza de 95 % [IC 95%] 0,78-10,07; p = 0,106).

En la tabla 3 se muestran los eventos adversos aparecidos durante un año de seguimiento con las diferentes estrategias antitrombóticas, apreciándose un incremento de sangrados y de ingresos de causa cardiovascular en aquellos en tratamiento anticoagulante, aunque sin diferencias significativas. Se notificaron únicamente dos casos de ACV en todo el periodo de seguimiento, que correspondieron a pacientes antiagregados, sin que se registraran casos de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Discusión

La prevalencia de FANV en la población institucionalizada de nuestro estudio fue del 20,6%, superior a la hallada en unidades de larga estancia o en el medio comunitario, incrementándose notablemente en aquellos residentes mayores de 85 años². En un estudio realizado en centros gerontológicos⁹, la prevalencia de FA hallada fue del 10,1%; esta diferencia puede estar relacionada con la realización sistemática a todos los residentes de un electrocardiograma en nuestro caso.

Al evaluar variables demográficas y clínicas con las diferentes estrategias de tratamiento se apreciaron diferencias significativas para la edad, el índice de Barthel, el MEC-35, el número de caídas, el número de medicamentos y la hipertensión arterial. Nuestros resultados parecen indicar que a medida que avanza la edad y empeora la situación funcional y cognitiva, varían las estrategias de tratamiento hacia la no anticoagulación, de la misma manera que disminuye el número total de medicamentos. En el estudio previamente citado realizado en centros gerontológicos⁹, menos del 50% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante a pesar del alto riesgo individual de accidente cerebrovascular, cifras que coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Para realizar una adecuada valoración en cuanto a la necesidad de terapia anticoagulante en pacientes muy ancianos institucionalizados, además de los resultados obtenidos con las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, deben tenerse en consideración aspectos de la valoración geriátrica integral, para conocer el objetivo asistencial global. La anticoagulación en pacientes con FANV con corta expectativa de vida es un tema controvertido, como se indica en los criterios STOPP-Frail¹⁶. En la revisión de Petidier *et al.* se aporta un nomograma que facilita la toma de decisiones sobre el tratamiento anticoagulante, que tiene en cuenta la expectativa de vida mediante la escala NECPAL, junto al índice de fragilidad, y que cuantifica aspectos funcionales, nutricionales, cognitivos, emocionales y diferentes síndromes geriátricos como caídas, disfagia o polifarmacia¹⁷. Tras el análisis detallado de dichos factores, debe consensuarse la toma de decisiones en cuanto al manejo terapéutico con el residente o su cuidador principal en caso de que el residente no sea competente, para compartir adecuadamente los riesgos y los objetivos asistenciales¹⁸.

Por otra parte, hay que destacar que un 34% de las personas estudiadas recibían tratamiento con antiagregante plaquetario, no siendo recomendado con un alto nivel de evidencia el uso de estos fármacos en la prevención de eventos tromboembólicos según las guías clínicas de la ESC⁵. Del mismo modo, las últimas recomendaciones STOPP-Frail indican que el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención del ACV en pacientes con FA, que no sean candidatos a terapia anticoagulante, tiene escasa efectividad e incrementa el riesgo de sangrado^{16,19}.

En cuanto al tratamiento anticoagulante con AVK, se ha encontrado una alta prevalencia de mal control en los residentes estudiados, ya que durante el año de seguimiento el 56,0% mediante el MR y el 60,3% mediante el cálculo del TRT directo se encontraba fuera del rango terapéutico. En los ensayos clínicos pivotaes de los diferentes ACOD comparados con AVK se alcanzó un TRT del 65% (rango intercuartilico 51-76%), lo que muestra la variabilidad y dificultad de mantener la terapia anticoagulante incluso en condiciones seleccionadas²⁰. En un estudio a nivel comunitario en Galicia, con un seguimiento de un año, se observa que más del 40% de las personas anticoaguladas con AVK por FANV tenían un mal control²¹. El alto grado de mal control en nuestro estudio puede ser debido a interacciones medicamentosas, a interacciones alimenticias o a la complejidad clínica de esta población frecuentemente polimedicada, en un medio con un alto porcentaje de cumplimentación, dada la supervisión ejercida por parte de enfermería.

En el grupo con mal control en el tratamiento con AVK se observa una mayor mortalidad, sin que haya diferencias estadísticamente significativas. En un estudio poblacional de un importante tamaño muestral encuentran que el riesgo de mortalidad fue un 81% menor en pacientes con buen control respecto a aquellos con mal control²². De este modo, hay que resaltar la importancia de monitorizar el grado de control de la anticoagulación con AVK. En el caso de que se detecte un mal control se debe revisar el tratamiento farmacológico, para descartar interacciones fármaco-fármaco y/o fármaco-alimento y para buscar alternativas con los ACOD si procede.

En un porcentaje de residentes estudiados se han hallado fluctuaciones amplias del INR, y que en caso de estar a su vez asociadas a lesiones cerebrales de leucoaraiosis en neuroimagen o bien una tensión arterial elevada, junto a la edad avanzada, confiere un alto riesgo de hemorragia intracraneal²³. Asimismo, es recomendable realizar periódicamente analíticas para despistaje de una posible anemia y control de la función renal, especialmente ante situaciones de pérdida de volumen (fiebre, vómitos, diarrea, descompensación aguda cardiovascular), para garantizar la máxima seguridad en una población con gran dependencia funcional.

El riesgo cardioembólico hallado en nuestro trabajo es elevado, como refleja el CHA₂DS₂-VASc de 4,79 ± 1,34, lo que supone una estimación de tasa anual de ACV entre 9,27 y 19,74 por cada 100 pacientes-año (calculado para un CHA₂DS₂-VASc entre 3 y 6 puntos respectivamente)¹¹. Por otro lado, el HAS-BLED de 3,04 ± 0,91 supone un riesgo hemorrágico alto, entre 1,88 y 8,70 hemorragias por cada 100 pacientes-año¹² (calculado para un HAS-BLED entre 2 y 4 puntos, respectivamente). Por lo que el riesgo cardioembólico es mayor que el hemorrágico.

En cuanto a las incidencias hemorrágicas, durante el periodo de seguimiento se han contabilizado muy pocos casos, lo cual dificulta la interpretación de las diferencias halladas en los pacientes con diferente tratamiento. Entre las estrategias antitrombóticas no se han encontrado diferencias en

la tasa de ingresos hospitalarios de causa cardiovascular. Sí parece haber una tendencia a un mayor número de ingresos en los pacientes anticoagulados. Esto podría ser debido a que las personas antiagregadas estén en una situación de mayor fragilidad y con un pronóstico de vida más limitado que en muchas ocasiones lleva a tomar decisiones de no traslado hospitalario. En cuanto a los fallecimientos, no podemos destacar diferencias entre los grupos de tratamiento. En un estudio similar, realizado en un servicio de medicina interna con un tamaño poblacional, edad y tiempo de seguimiento comparable al nuestro, las personas con FANV que al alta no recibían tratamiento anticoagulante tenían un mayor riesgo hemorrágico, peor estado funcional y mayor riesgo de fragilidad. Este estudio encuentra diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de fallecimientos, siendo mayor en los no anticoagulados, lo cual atribuyen a la alta fragilidad y a la presencia de enfermedades crónicas avanzadas en estas personas²⁴. Se necesitan más estudios que investiguen los beneficios de la anticoagulación en la fase final de vida para disminuir la controversia existente en este tema.

Los ensayos observacionales permiten observar aspectos de práctica clínica habitual, sin ser condiciones de ensayo clínico que limitan en gran manera la validez externa de sus resultados. Esto es de gran interés para conocer la experiencia clínica en pacientes como pueden ser los ancianos institucionalizados, frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos.

El estudio tiene una serie de limitaciones. El tamaño muestral del estudio posiblemente no ha sido suficiente para conseguir diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables estudiadas. Además, las poblaciones analizadas no fueron homogéneas, con diferentes objetivos asistenciales, y será interesante analizar como factor de confusión el grado de fragilidad de los pacientes en futuros estudios. El tiempo de observación fue corto para evaluar adecuadamente resultados de efectividad y seguridad, en cuanto a incidencia de eventos hemorrágicos, ingresos hospitalarios de causa cardiovascular o mortalidad. El número de determinaciones de INR no se ha medido, calculando en un intervalo de tiempo de 6 meses el TRT, para minimizar la variabilidad en cuanto a la solicitud del INR por cada clínico. En el caso de derivaciones a urgencias o ingresos hospitalarios se pudo haber perdido información, ya que en el momento del estudio no se disponía de acceso a la HCE hospitalaria, destacando la escasa detección de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en ambos recursos asistenciales.

Sin embargo, este trabajo ha servido para conocer la complejidad del tratamiento antitrombótico de la FANV, así como la dificultad para mantener un buen control con los AVK en una población como la institucionalizada, poco estudiada en la literatura. Ha servido también para conocer

los riesgos de las diferentes terapias antitrombóticas en una población muy vulnerable.

Es necesario conocer la efectividad y seguridad de la terapia anticoagulante en población institucionalizada, con tamaños muestrales más grandes. Se necesitan también estudios comparativos entre los diferentes anticoagulantes para individualizar mejor la terapia.

En conclusión, este estudio ha permitido evidenciar una alta prevalencia de FANV en la población institucionalizada, con un alto riesgo embólico y hemorrágico. Un alto porcentaje de las personas estudiadas no tenían prescrito tratamiento anticoagulante, en algunos casos con tratamiento no adecuado como los antiagregantes y en otros casos sin tratamiento antitrombótico. Se ha observado que a medida que disminuye la funcionalidad las estrategias van en la línea de una desintensificación terapéutica. Sin embargo, no se conoce si mantener la anticoagulación en la fase final de vida es o no beneficioso. Asimismo, el grado de control de los anticoagulados con AVK no es adecuado en muchas ocasiones, por lo que es imprescindible monitorizar el TRT para optimizar el tratamiento cuando sea necesario.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A los residentes y sus familias, que permiten analizar los datos obtenidos, así como a todos los profesionales que participan en los cuidados de los mismos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El deterioro cognitivo y funcional de las personas institucionalizadas con fibrilación auricular no valvular ha sido motivo para optar por una desintensificación de la terapia antitrombótica.

El cálculo del tiempo en rango terapéutico de los anticoagulantes antivitaminas K ha permitido identificar un alto porcentaje de pacientes con un inadecuado control, haciendo necesaria una implementación de estrategias de seguimiento en la utilización de este grupo de medicamentos.

Bibliografía

- Pérez-Villacastín J, Pérez N, Moreno J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):561-5.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
- Abdel-Latif AK, Peng X, Messinger Rapport BJ. Predictors of anticoagulation prescription in nursing home residents with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2005;6(2):128-31.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Jaupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40(1):235-40.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.e1-84.
- Hart R, Pearce L, Aguliar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. Actualización de AHA/ACC/HRS de 2019 de temas específicos de la Guía de AHA/ACC/HRS de 2014 para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
- Jobski K, Hoffmann F, Herget-Rosenthal S, Dörks M. Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):590-601.
- Bahri O, Roca F, Lechani T, Druess L, Jouanny P, Serot JM, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):71-6.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. Reduced time in Therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther*. 2018;40(1):114-22.
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
- Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1500-10.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
- Curtin D, Jennings E, Daunt R, Curtin S, Randles M, Gallagher P, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPP/Frail Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(4):762-9.

17. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P, *et al.* Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(6): 344-55.
18. Kapoor A, Foley G, Zhang N, Zhou Y, Crawford S, McManus D, *et al.* Geriatric Conditions Predict Discontinuation of Anticoagulation in Long-Term Care Residents With Atrial Fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(4):717-24.
19. Lip GYH. The role aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):602-6.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
21. Cinza-Sanjurjo S, Rey Aldana D, Gestal Pereira E, Calvo Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):753-60.
22. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-77.
23. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):857-64.
24. Papakonstantinou PE, Asimakopoulou NI, Papadakis JA, Leventis D, Panousieris M, Mentzantonakis G, *et al.* Frailty Status Affects the Decision for Long-Term Anticoagulation Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging.* 2018;35(10):897-905.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Evaluation of antithrombotic treatment in institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation

Evaluación del tratamiento antitrombótico en pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular

Javier Alaba-Trueba¹, Enrique Arriola-Manchola², Alexander Ferro-Uriguen³, Idoia Beobide-Tellería³, Silvia Martínez-Arrechea³

¹Fundación Matia, San Sebastián. Spain. ²Memory and Alzheimer Unit, Fundación Matia, San Sebastián. Spain. ³Department of Pharmacy, Hospital Ricardo Bermingham, Fundación Matia, San Sebastián. Spain.

Author of correspondence

Javier Alaba Trueba
Plaza de Armerías, 4-5° C
20011 San Sebastián (Guipúzcoa). Spain.

Email:
javier.alaba@matiafundazioa.eus

Received 26 January 2021;
Accepted 5 April 2021.
DOI: 10.7399/fh.11649

How to cite this paper

Alaba-Trueba J, Arriola-Manchola E, Ferro-Uriguen A, Beobide-Tellería I, Martínez-Arrechea S. Evaluation of antithrombotic treatment in institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Farm Hosp.* 2021;45(4):170-5.

Abstract

Objective: The goals of this study were to analyze the type of antithrombotic treatment administered to institutionalized patients with nonvalvular atrial fibrillation (and any ensuing complications) and to evaluate the degree of anticoagulation control achieved with vitamin K antagonists.

Method: This was a prospective observational follow-up study carried out in seven elderly care facilities during 2016. Patients with nonvalvular atrial fibrillation were evaluated for their antithrombotic therapy and any embolic or hemorrhagic events, as well as for mortality. Subjects on anticoagulation treatment with VKAs were evaluated for anticoagulation control, with control considered poor if the mean time in therapeutic range was < 65% when measured with Rosendaal's method or < 60% when determined by the direct method.

Results: Of the 699 residents evaluated, 20.6% had a diagnosis of NVAf. Average age was 85.83 years. Both the cardioembolic (mean CHA₂DS₂-VASc score: 4.79), and the hemorrhagic (mean HAS-BLED score: 3.04) risk were high. Fifty percent received anticoagulation treatment, mainly with vitamin K antagonists, of whom at least 56% were not within the therapeutic range. Sixteen percent of the residents, the oldest and most functionally and cognitively dependent ones, had not been prescribed any antithrombotic therapy. A higher frequency of hospital admissions induced by cardiovascular and bleeding events was

Resumen

Objetivo: Los objetivos de este trabajo son estudiar el tipo de tratamiento antitrombótico y sus complicaciones en pacientes institucionalizados con fibrilación auricular no valvular y evaluar el grado de control anticoagulante con medicamentos tipo antivitamina K.

Método: Estudio observacional de seguimiento prospectivo realizado en siete centros gerontológicos durante el año 2016, valorando en aquellos residentes con fibrilación auricular no valvular la terapia antitrombótica establecida y las incidencias embólicas, hemorrágicas y la mortalidad. En los residentes anticoagulados con antivitamina K se midió el control de la anticoagulación, estimándose un mal control si el método de Rosendaal fuese < 65% o el tiempo en rango terapéutico directo < 60%.

Resultados: De los 699 residentes analizados, el 20,6% tenían un diagnóstico de fibrilación auricular no valvular, con una edad media de 85,83 años. El riesgo cardioembólico fue alto (CHA₂DS₂-VASc medio 4,79), así como el riesgo hemorrágico (HAS-BLED medio 3,04). El 50% estaban anticoagulados, principalmente con antivitamina K, de los cuales al menos el 56% no se encontraban dentro del rango terapéutico. Un 16% de los residentes no tenían prescrita terapia antitrombótica, destacando en éstos una mayor dependencia funcional, cognitiva y edad más avanzada. Se encontró una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios

KEYWORDS

Atrial fibrillation; Anticoagulants; Nursing homes; Treatment; Frail elderly.

PALABRAS CLAVE

Fibrilación auricular; Anticoagulantes; Centros gerontológicos; Tratamiento; Persona mayor frágil.



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.

found in these residents, although differences were not statistically significant.

Conclusions: Half of institutionalized geriatric patients with nonvalvular atrial fibrillation are anticoagulated, a third on antiplatelet therapy, and some without any antithrombotic treatment. This study showed that as functionality decreases, treatment strategies are increasingly aimed at therapeutic deintensification. Given that the degree of anticoagulation control with vitamin K antagonists is inadequate in 56% of cases, it is essential to monitor the time in therapeutic range to optimize treatment as needed.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent cardiac arrhythmia in the geriatric population. It affects 6% of the general Spanish population¹, and up to 17% of residents of long-term care facilities^{2,3}.

AF increases cardiovascular morbidity and mortality and is the cause of 15% of ischemic cardiovascular events and 30% of overall cardiovascular events. Such events result in permanent disability in 60% of cases and in a mortality rate of 20%⁴.

The most frequent cause of AF is ischemic or hypertensive heart disease, with a distinction being made between valvular AF, occurring in subjects with moderate or severe mitral valve stenosis or in those with a mechanical valve prosthesis, and nonvalvular AF (NVAf), as each of those conditions requires different treatment strategies⁵.

Anticoagulation treatment is the most effective method to prevent stroke and systemic embolism in patients with NVAf. Use of vitamin K antagonists (VKAs) is associated with a narrow therapeutic window, a scarcely predictable response, and multiple interactions with other drugs or with foods. However, VKAs have the advantage that their effect can be easily reversed with an antidote and they are associated with a favorable cost/benefit ratio⁶. Direct oral anticoagulants (DOACs) produce a more predictable response without the need for close monitoring, they are less prone to interactions, and are recommended as first choice treatment by the American Heart Association (AHA) and the European Society of Cardiology (ESC)^{6,7}. Given the high embolic and hemorrhagic risk profile and limited life expectancy faced by the institutionalized population, implementation of thromboembolic prevention therapy poses a significant clinical and ethical dilemma. Moreover, the absence of such patients from clinical trials limits the amount of scientific evidence available regarding the efficacy and safety of the different interventions.

For the foregoing reasons, several attempts have been made to determine the right therapeutic strategy for NVAf. A study performed in elderly care homes⁸ analyzed the factors associated with selecting between different anticoagulation strategies and found that a history of stroke tended to result in the use of DOACs, while the presence of chronic renal disease led to the prescription of VKAs. Another study in elderly care homes examined why institutionalized patients with AF did not receive anticoagulation therapy and found that the presence of repeated falls, a hemorrhagic history and advanced age came up as the most recurring reasons⁹.

The efficacy and tolerability of VKAs depends on the quality of anticoagulation control as reflected by the mean time in therapeutic range (TTR) of the international normalized ratio (2.0-3.0). A suboptimal TTR is associated with a higher risk of adverse events and a significant increase in mortality¹⁰.

Thromboembolic risk can be estimated using the CHA₂DS₂-VASc scale, the high-risk threshold standing at ≥ 2 for males and at ≥ 3 for females¹¹. Hemorrhagic risk is measured with the HAS-BLED scale, a score ≥ 3 being regarded as high risk¹². A systematic review observed that, except for intracranial hemorrhage, the bleeding risk of antiplatelet therapy (aspirin or clopidogrel) and of oral anticoagulation is similar, with similar mortality rates¹³.

The main goal of this study was to examine different kinds of antithrombotic treatment and the complications they cause in institutionalized patients with NVAf. Secondary goals included the extent to which VKAs are able to control anticoagulation.

Methods

This is a multicenter prospective observational long-term follow-up study performed in seven elderly care facilities in the province of Guipuzcoa,

de causa cardiovascular y de sangrados en aquellos residentes anti-coagulados, aunque no hubo diferencias significativas.

Conclusiones: La mitad de los pacientes geriátricos institucionalizados con fibrilación auricular no valvular están anticoagulados, un tercio antiagregados y algunos sin tratamiento antitrombótico, observando que a medida que disminuye la funcionalidad las estrategias van en la línea de una desintensificación terapéutica. El grado de control anticoagulante con antivitamina K es inadecuado en el 56% de los casos, por lo que es imprescindible monitorizar el tiempo en rango terapéutico para optimizar el tratamiento cuando sea necesario.

Spain. The study included all the patients diagnosed with permanent NVAf at least six months prior to enrolment.

The clinical and demographic data were obtained from the patients' electronic medical records (EMRs) on 1 October 2015. To determine the degree of anticoagulation control with AVKs, the TTR was calculated at two points of time (1 October 2015 and 1 April 2016). The mean of both results and the degree of control were duly recorded. Patients on antithrombotic treatment were subjected to a follow-up period that ran from 1 October 2015 to 1 October 2016, in the course of which all potential adverse events were evaluated.

Variables analyzed included age, sex, the Charlson comorbidity index, functional ability as measured by the Barthel index, cognitive status as determined by the Mini Mental State Exam (MMSE) and Reisberg's GDS-FAST staging system, body mass index (BMI), the number of falls, and the number of drugs prescribed, excluding medications prescribed on demand. Creatinine clearance was estimated using Cockcroft & Gault's formula¹⁴. Cardioembolic risk was calculated using the CHA₂DS₂-VASc scale¹¹ and hemorrhagic risk was determined by means of the HAS-BLED scale¹². Variables studied during the follow-up period included the presence of embolic [stroke, deep venous thrombosis (TVP), pulmonary thromboembolism (PTE)] and hemorrhagic events of any degree of severity, as well as hospital admissions due to cardiovascular events (ischemic heart disease, heart failure) and mortality. The information was obtained from the patients' EMR.

For residents on VKA treatment, the degree of anticoagulation control was determined by calculating TTR with both the Rosendaal method (RM)¹⁵, which estimates the percentage of time the patient is within the therapeutic range, assuming a linear progression of change between consecutive INR values; and with the direct method (DM), which counts the number of tests within range and divides them by the total number of tests. The INR range for effective coagulation has been established at 2-3, with RM- or direct method-based TTR values of $< 65\%$ and $< 60\%$ respectively being considered indicative of poor anticoagulation control.

A descriptive analysis was carried out of central tendency measures (mean and median) and dispersion (standard deviation, and interquartile range) for quantitative variables, and of absolute and relative frequencies for qualitative variables. Non-parametric statistical analyses were used to compare qualitative (chi squared) and quantitative variables (Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test). The analyses were carried out using the IBM SPSS Statistics 19.0 software package, with p values < 0.05 being considered statistically significant.

The data was extracted from the patients' EMR with an exclusively investigative purpose and in compliance with all prevailing ethical norms. All the data were duly anonymized. The paper was evaluated and approved by the relevant research ethics committee (Identification number: PFI-ACO.2015-01).

Results

The total population of the nine elderly care centers studied comprised 699 residents, with a mean age of 83.5 years. Eighty percent of them were women, 46% were severely dependent (Barthel score < 40), and 69% exhibited cognitive impairment (MMSE < 20 points). The mean number of medications was 7.31.

Prevalence of NVAf was 20.6% (n = 144), with a mean age of 84.81 years (82.84 \pm 6.10 years in males and 86.42 \pm 6.88 years in females); 41% of NVAf patients were male. Fifty percent of these patients were on antiplatelet treatment, mainly VKA. Table 1 shows the residents'

Table 1. Demographic and clinical characteristics of nonvalvular atrial fibrillation patients distributed across the different treatment strategies employed

	NVAF N = 144 mean ± SD n (%)	VKAs 58 (40%) mean ± SD n (%)	DOACs 14 (10%) mean ± SD n (%)	APT 49 (34%) mean ± SD n (%)	NO ATT 23 (16%) mean ± SD n (%)	P
Characteristics						
Age	85.83 ± 6.86	84.14 ± 6.56	86.36 ± 5.79	86.12 ± 6.40	89.13 ± 8.15	0.03*
Sex ♀	85 (59.0%)	30 (51.7%)	9 (64.3%)	28 (57.1%)	18 (78.0%)	0.17
Barthel score	44.13 ± 32.12	54.72 ± 29.67	54.00 ± 33.17	36.04 ± 30.13	28.65 ± 32.29	< 0.01*
MMSE	14.84 ± 11.31	17.86 ± 10.91	20.07 ± 7.67	12.49 ± 11.15	9.17 ± 11.44	< 0.01*
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.79 ± 1.34	4.86 ± 1.41	5.36 ± 0.93	4.65 ± 1.33	4.57 ± 1.41	0.22
HAS-BLED	3.04 ± 0.91	3.26 ± 0.93	3.21 ± 0.58	2.80 ± 0.98	2.91 ± 0.79	0.09
Charlson score	3.51 ± 1.44	3.59 ± 1.60	3.86 ± 1.41	3.12 ± 1.23	3.91 ± 1.38	0.13
Number of falls	2.18 ± 3.92	3.10 ± 4.88	2.43 ± 2.53	1.61 ± 3.56	0.91 ± 1.47	< 0.01*
Number of drugs	7.85 ± 2.73	8.84 ± 2.58	8.29 ± 1.97	7.55 ± 2.47	5.7 ± 2.78	< 0.01*
Risk factors						
Diabetes	35 (24.3%)	16 (27.6%)	3 (21.4%)	9 (18.4%)	7 (30.4%)	0.61
Hypertension	92 (63.9%)	42 (72.4%)	12 (85.7%)	27 (55.1%)	11 (47.8%)	0.03*
COPD	24 (16.7%)	8 (13.8%)	3 (21.4%)	7 (14.3%)	6 (26.1%)	0.52
Neoplasms	17 (11.8%)	7 (12.1%)	0 (0.0%)	7 (14.3%)	3 (13.0%)	0.53
BMI < 19	14 (9.7%)	4 (7.4%)	1 (7.1%)	5 (10.4%)	4 (17.4%)	0.96
CV history						
Stroke	54 (37.5%)	18 (31.0%)	6 (42.9%)	22 (44.9%)	8 (34.8%)	0.49
CHF	67 (46.5%)	27 (46.6%)	8 (57.1%)	21 (42.9%)	11 (47.8%)	0.82
CRD (CrCl < 45ml/min)	52 (36.1%)	18 (31.6%)	8 (57.1%)	14 (29.8%)	12 (52.2%)	0.09

APT: antiplatelet therapy; ATT: antithrombotic therapy; BMI: body mass index; CHA₂DS₂-VASc: stroke risk assessment scale; CHF: congestive heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CrCl: creatinine clearance; CRD: chronic renal disease; DOACs: direct oral anticoagulants; HAS-BLED: scale used to estimate the anticoagulation treatment-induced bleeding risk; MMSE: Mini Mental State Exam; NVAF: nonvalvular atrial fibrillation; SD: standard deviation; VKAs: vitamin K antagonists. *p < 0.05.

demographic and clinical characteristics with the different treatment strategies employed. As regards the anticoagulation treatments prescribed, 100% of VKAs were acenocumarol; DOACs comprised rivaroxaban (57%), apixaban (36%), and dabigatran (7%). Antiplatelet treatment consisted mostly in acetylsalicylic acid (88%), although clopidogrel (10%) and dual therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel (2%) were also identified. No resident was being treated with a combination of an anticoagulant and an antiplatelet agent. Sixteen percent of patients were not being treated with any antithrombotic medication.

The mean score on the CHA₂DS₂-VASc scale was 4.86 ± 1.25 (males 4.71 ± 1.40; females 4.85 ± 1.31). On the HAS-BLED scale, the mean score was 3.04 ± 0.92 (males 3.12 ± 1.01; females 2.99 ± 0.83). This is indicative of a right cardioembolic and hemorrhagic risk among the studied population.

The degree of coagulation control through the one-year follow-up period was inadequate in 56.2% of residents according to the RM and in 60.3% according to the DM. Table 2 contains the subjects' clinical characteristics as a function of the level of anticoagulation control measured by the DM.

Table 2. Factors associated to the degree of anticoagulation therapy control with vitamin K antagonists as calculated using the direct method

	Poor control (n = 35; 60.3%) (mean ± SD)	Appropriate control (n = 23; 39.7%) (mean ± SD)	P
Age	84.47 ± 6.63	83.59 ± 6.55	0.42
Barthel score < 40, n (%)	14 (38.9%)	6 (27.3%)	0.36
MMSE-35	18.46 ± 10.73	16.91 ± 11.36	0.57
Charlson score	3.69 ± 1.69	3.36 ± 1.46	0.43
Number of drugs	9.11 ± 2.76	8.36 ± 2.32	0.32
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5.03 ± 1.29	4.55 ± 1.56	0.25
HAS-BLED	3.31 ± 0.75	3.23 ± 1.15	0.58
Weight	68.70 ± 13.36	67.38 ± 16.28	0.72
BMI < 22, n (%)	4 (12.1%)	3 (14.3%)	0.82
CrCl, ml/min	59.33 ± 25.48	57.33 ± 31.64	0.79
Number of falls	2.29 ± 4.01	3.91 ± 5.58	0.60
Sex (female), n (%)	19 (52.8%)	11 (50.0%)	0.83
Diabetes mellitus, n (%)	9 (25.0%)	7 (31.8%)	0.57
Hypertension, n (%)	25 (69.4%)	17 (77.2%)	0.52
CHF, n (%)	18 (50.0%)	9 (40.9%)	0.50
Stroke, n (%)	12 (33.3%)	6 (27.3%)	0.63

Poor control [direct method]: < 60%; appropriate control [direct method]: ≥ 60%.

BMI: body mass index; CHA₂DS₂-VASc: stroke risk estimation scale; CHF: congestive heart failure; CrCl: creatinine clearance; HAS-BLED: scale used to estimate the anticoagulation treatment-induced bleeding risk; SD: standard deviation.

Table 3. Adverse events associated with antithrombotic therapy

	VKAs (n = 58)	DOACs (n = 14)	APT (n = 49)	OR (95%CI)	p
Bleeding episodes, n (%)	4 (6.9%)	2 (14.3%)	3 (6.1%)	0.56 (0.27-1.12) ^a 0.70 (0.41-1.80) ^b	0.12 0.10
CV event-induced admissions, n (%)	13 (22.4%)	2 (14.3%)	3 (6.1%)	1.73 (0.44-8.76) ^a 4.03 (0.98-10.71) ^b	0.34 0.06
Deaths, n (%)	17 (29.3%)	2 (14.3%)	12 (24.5%)	2.48 (0.93-2.61) ^a 1.10 (0.21-2.84) ^b	0.39 0.14
Stroke, n (%)	0	0	2 (4.1%)	-	-

APT: antiplatelet therapy; CV: cardiovascular; DOACs: direct oral anticoagulants; OR: odds ratio; VKAs: vitamin K antagonists.

^aNon-parametric X² hypothesis (AVK vs DOACs).

^bNon-parametric X² hypothesis [anticoagulants (VKAs + DOACs) vs APT].

No statistically significant differences were observed. During follow-up, a higher incidence of mortality was observed in poorly controlled patients on VKA (37.1%) than in those who exhibited adequate anticoagulation control (17.4%). This difference was however not significant (OR = 2.89, CI95% 0.78-10.07; p = 0.106).

Table 3 shows the adverse events recorded over the one-year follow-up period with the different antithrombotic strategies. An increased incidence of bleeding and admissions due to cardiovascular events were observed in subjects on anticoagulation treatment, without differences reaching statistical significance. Only two cerebrovascular events were reported during the follow-up period, which corresponded to patients on antiplatelet treatment. No cases of DVT or PTE were recorded.

Discussion

Prevalence of NVAF among the institutionalized population considered in our study was 20.6%, which is higher than the rate found in long-term care facilities or in the community. This figure rose considerably in the case of residents over 85 years of age². In contrast, a study performed in elderly care facilities⁹ obtained a prevalence of AF of 10.1%. The difference was possibly due to the fact that in this study all residents were subjected to an ECG.

An evaluation of the influence of demographic and clinical variables on the treatment strategy adopted showed significant differences for age, Barthel score, MMSE, number of falls, number of drugs administered, and hypertension. It would seem that, as patients grown older and their functional and cognitive status deteriorates, treatment strategies tend to favor anticoagulation, with fewer drugs being administered. In the previously mentioned study conducted in elderly care centers⁹, less than 50% of patients received anticoagulation treatment despite their high stroke risk. This is in line with the findings of this study. An appropriate assessment of the need of anticoagulation therapy in very elderly institutionalized patients should consider, apart from the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores, information related to the patients' overall geriatric status, which usually serves as a basis to establish each resident's clinical goals. Anticoagulation in NVAF patients with short life expectancy is controversial, as mentioned in the STOPP-Frail criteria¹⁶. Petidier *et al.* provide a nomogram that facilitates decision making regarding anticoagulation treatment taking into consideration life expectancy as determined by the NECPAL scale together with the frailty index. The instrument quantifies nutritional, cognitive, and emotional aspects, as well as different geriatric syndromes such as falls, dysphagia and polymedication¹⁷. After carefully analyzing such factors, it is essential to involve the resident (or their principal caregiver if they are unable to make decisions by themselves) in all decisions regarding their therapeutic management so that all risks and clinical goals are appropriately shared¹⁸.

Furthermore, it should be said that 34% of subjects were on antiplatelet medication despite the ESC clinical guidelines' recommendation not to use these drugs for preventing thromboembolic events⁵. In the same vein, according to the latest STOPP-Frail criteria use of acetylsalicylic acid to prevent stroke in patients with AF who are not amenable to anticoagulation therapy is barely effective and increases the risk of hemorrhage^{6,19}.

As regards anticoagulation treatment with VKAs patients in this study exhibited a high prevalence of poor anticoagulation control. Indeed, 56% of patients were outside the therapeutic range (as measured by the RM) for the length of the study; the figure rose to 60.3% when the direct method was used. Pivotal studies comparing the different DOACs with VKAs achieved a TTR of 65% (interquartile range: 51-76%), which shows the variability of results and the difficulties inherent in maintaining anticoagulation therapy even in controlled scenarios²⁰. A community study carried out in the Galicia region showed that, over the course of one year, more than 40% of NVAF patients anticoagulated with VKAs were poorly controlled²¹. The high incidence of poor control in this study could be due to drug-drug interactions, drug-food interactions, or to the clinical complexities exhibited by these frequently polymedicated patients in an environment characterized by high levels of compliance given the strict supervision by the nursing staff.

The group of patients on poorly controlled VKA treatment exhibited higher mortality rates, yet with no statistically significant differences. A large-scale population-based study found that the mortality risk among properly controlled patients was 81% lower than among poorly controlled ones²². This demonstrates the importance of monitoring the degree of anticoagulation control in patients on VKAs. Should poor anticoagulation control be detected, a review of the patients' pharmacological treatment is in order to rule out drug-drug and/or drug-food interactions and, if required, test the feasibility of DOAC treatment in those patients.

Some of the studied residents exhibited wide INR fluctuations which, if associated with leukoaraiosis-induced brain injury (as detected on neuroimaging) or high blood pressure, may result –together with advanced age– in a high risk of intracranial hemorrhage²³. At the same time, it is advisable to carry out regular blood tests to screen for potential anemia and to control renal function, particularly in the context of a loss of brain volume (fever, vomiting, diarrhea, and acute decompensated heart failure), to ensure that these severely dependent patients are treated as safely as possible.

Patients in this study exhibited a high cardioembolic risk as calculated using the CHA₂DS₂-VASc scale (4.79 ± 1.34), equivalent to an annual stroke rate between 9.27 and 19.74 every 100 patients/year (calculated for a CHA₂DS₂-VASc score between 3 and 6 points, respectively)¹¹. Moreover, the HAS-BLED score was 3.04 ± 0.91, indicating a high bleeding risk of between 1.88 and 8.70 episodes every 100 patients/year¹² (calculated for a HAS-BLED score between 2 and 4 points respectively). This means that the cardioembolic risk was higher than the hemorrhagic risk.

As regards the incidence of hemorrhage, very few cases were recorded over the follow-up period, which complicates the interpretation of the differences found in patients receiving different kinds of treatment. Antithrombotic strategies did not exhibit differences in terms of the number of hospital admissions resulting from cardiovascular events. There did seem to be a tendency toward a higher number of admissions among patients on antiplatelet treatment. This could be attributed to the fact that patients on such treatments are often more frail and have a more limited life expectancy which, on many occasions, results in them not being transferred to a hospital. As far as deaths are concerned, no differences were observed between the treatment groups. A study conducted in an internal medicine department, which analyzed a similarly-sized sample

of comparable age over a similar follow-up time, showed that subjects with NVAf who did not receive anticoagulation treatment on admission had a higher bleeding risk, a poorer functional status, and a higher risk of becoming frail. The study found statistically significant differences regarding the number of deaths, which was higher in patients not receiving antiplatelet treatment, which was attributed to factors such as frailty and the presence of advanced chronic diseases²⁴. Further research is required into the benefits of anticoagulation at the end of life to settle the existing controversies in this area.

Observational studies allow an analysis of different aspects of clinical practice without the limitations of clinical trials, which negatively impact the external validity of the results obtained. This may be highly useful to understand the clinical experience of patient populations such as that of institutionalized elderly patients, who are often excluded from clinical trials.

This study is not without limitations. The sample size was not large enough to obtain statistically significant differences for some of the variables studied. Moreover, the analyzed populations were not homogeneous as the sample included patients with different therapeutic targets. Future studies could analyze the subjects' frailty status as a confounding factor. The follow-up time was too short to appropriately evaluate effectiveness and safety in terms of the incidence of bleeding episodes, hospital admissions included by cardiovascular events, and mortality. The number of INR tests performed was not counted, with the TTR being calculated over a period of 6 months to minimize potential variations regarding the number of INR tests ordered by every clinician. Furthermore, information could have been lost in cases of referrals to the emergency room or hospital admissions as access to EMRs was restricted at the time of the study, with a low incidence of DVT and PTE being detected in both scenarios.

Despite the above, this study had provided a better understanding of the complexity of antithrombotic treatment of NVAf and of the difficulties inherent in maintaining antithrombotic control with VKAs in such a scarcely studied population as that of the institutionalized elderly. It has also helped understand the risks posed by the different antithrombotic therapies in a highly vulnerable population.

It is essential to gain a better understanding of the effectiveness and safety of anticoagulation therapy in the institutionalized population using lar-

ger sample sizes. Comparative studies are also needed between different anticoagulants to better individualize therapy.

In a nutshell, this study has shown a high prevalence of NVAf in the institutionalized population, with a high embolic and hemorrhagic risk. A high percentage of the subjects studied were not on any anticoagulation treatment. In some cases, they were inappropriately receiving antiplatelet agents and in others they were on antithrombotic treatment. We found that as effectiveness diminishes, treatment strategies are increasingly aimed at deintensification. Nevertheless, no data has been published demonstrating any benefit to maintaining anticoagulation at the end of life. Also, the degree of anticoagulation control with VKAs has been shown not to be appropriate on many occasions, which makes it essential to monitor the TTR to optimize treatment whenever necessary.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank the subjects and their families for allowing them to analyze the data obtained, as well as the staff at the participating elderly care centers.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The development of cognitive impairment in institutionalized individuals with nonvalvular atrial fibrillation has often resulted in deintensification of antithrombotic therapy.

An insight into the time in therapeutic range of vitamin K antagonists has allowed identification of a high percentage of poorly controlled patients, making it necessary to implement a series of follow-up strategies for the use of these drugs.

Bibliography

- Pérez-Villacastín J, Pérez N, Moreno J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):561-5.
- Colilla S, Crow A, Peikun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1142-7.
- Abdel-Latif AK, Peng X, Messinger Rapport BJ. Predictors of anticoagulation prescription in nursing home residents with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2005;6(2):128-31.
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Iaupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40(1):235-40.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.e1-84.
- Hart R, Pearce L, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. Actualización de AHA/ACC/HRS de 2019 de temas específicos de la Guía de AHA/ACC/HRS de 2014 para el tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
- Jobski K, Hoffmann F, Herget-Rosenthal S, Dörks M. Use of oral anticoagulants in German nursing home residents: drug use patterns and predictors for treatment choice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):590-601.
- Bahri O, Roca F, Lechani T, Druesne L, Jouanny P, Serot JM, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):71-6.
- Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. Reduced time in Therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther*. 2018;40(1):114-22.
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
- Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, Siguret V, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1500-10.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69(3):236-9.
- Curtin D, Jennings E, Daunt R, Curtin S, Randles M, Gallagher P, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPPFrail Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(4):762-9.
- Petidiér Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P, et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(6): 344-55.
- Kapoor A, Foley G, Zhang N, Zhou Y, Crawford S, McManus D, et al. Geriatric Conditions Predict Discontinuation of Anticoagulation in Long-Term Care Residents With Atrial Fibrillation. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(4):717-24.

19. Lip GYH. The role aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):602-6.
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62.
21. Cinza-Sanjurjo S, Rey Aldana D, Gestal Pereira E, Calvo Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):753-60.
22. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-77.
23. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):857-64.
24. Papakonstantinou PE, Asimakopoulou NI, Papadakis JA, Leventis D, Panousieris M, Mentzantonakis G, *et al.* Frailty Status Affects the Decision for Long-Term Anticoagulation Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging.* 2018;35(10):897-905.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias. Proyecto multicéntrico FARM-URG

Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project

Jesús Ruiz-Ramos¹, Rosario Santolaya-Perrín², M.ª Ángeles García-Martín³, Paloma Sempere-Serrano⁴, Montserrat Alonso-Díaz⁵, Beatriz Calderón-Hernanz⁶ y Grupo de trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Anexo 1)

¹Servicio de Farmacia, Hospital Santa Cruz y San Pablo, Barcelona, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid), España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospitalario Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña), España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao (Bizcaia), España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca (Balears), España.

Autor para correspondencia

Jesús Ruiz Ramos
Servicio de Farmacia,
Hospital Santa Cruz y San Pablo
Barcelona, España.

Correo electrónico:
jrzrms@gmail.com

Recibido el 12 de noviembre de 2020;
aceptado el 4 de marzo de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11596

Cómo citar este trabajo

Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrín R, García-Martín MA, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B, y Grupo de trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias. Proyecto multicéntrico FARM-URG. Farm Hosp. 2021;45(4):176-9.

Resumen

Objetivo: Los acontecimientos adversos por medicamentos son una causa conocida de asistencia a los servicios de urgencias. El objetivo del proyecto FARM-URG, impulsado por el Grupo de Trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, es evaluar estos acontecimientos adversos mediante cortes periódicos. En este estudio se muestran los resultados del primer registro. Sus objetivos fueron determinar la prevalencia de acontecimientos adversos respecto al total de pacientes atendidos y caracterizarlos.

Método: Estudio multicéntrico transversal realizado en los servicios de urgencias de hospitales españoles. La identificación y registro de pacientes se obtuvo a partir del censo de pacientes atendidos en urgencias en el momento del corte (16 de junio de 2020). Se revisaron las historias clínicas retrospectivamente y se registraron los datos en la plataforma REDCap®.

Resultados: En este corte FARM-URG de 2020 participaron 13 hospitales, que evaluaron 772 pacientes, de los cuales 57 (7,4%) habían consultado por un acontecimiento adverso por medicamentos. El grupo de fármacos antitrombóticos fue responsable de la mayor parte de estos episodios, siendo acenocumarol (22,8%) el principal fármaco implicado. Nueve (15,8%) de los

Abstract

Objective: Adverse drug events are a well-known cause of emergency department admissions. FARM-URG is a project promoted by the REDFASTER working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. Its aim is to evaluate these adverse events through regular prevalence measurements. The present study shows the results of the first observations. The goal was to determine the prevalence of adverse drug events with respect to the total number of patients treated in emergency departments and carry out a description of the different events identified.

Method: This is a multicenter cross-sectional study carried out in the emergency room of 13 Spanish hospitals. The identification and registration of patients were obtained from the emergency department patient census at the time of the first prevalence measurement (16 June 2020). The REDCap® platform was used for patient registration.

Results: The 2020 FARM-URG registry, which included 13 hospitals, evaluated 772 patients, of whom 57 (7.4%) consulted for adverse drug events. Antithrombotic drugs were responsible for most of these episodes, acenocumarol being the main drug involved (22.8%). Nine (15.8%) of the

PALABRAS CLAVE

Terapia farmacológica-efectos adversos; Servicio de urgencias; Polifarmacia; Anciano frágil; Anticoagulantes.

KEYWORDS

Drug therapy/adverse effects; Emergency medical services; Polypharmacy; Frail elderly; Anticoagulants.



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.

acontecimientos adversos fueron causados por fármacos con prescripción inapropiada según los criterios STOPP-START. Diecinueve (33,0%) pacientes volvieron a visitar el servicio de urgencias antes de los 30 días del alta.

Conclusiones: Los acontecimientos adversos por medicamentos son un motivo frecuente de visita a los servicios de urgencias y están asociados a un importante porcentaje de visitas posteriores tras el alta. El proyecto FARM-URG nace con el propósito de obtener información periódicamente para la posible implementación de medidas preventivas.

Introducción

Los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) constituyen un problema de salud pública de primer orden para los sistemas sanitarios de todo el mundo. Se estima que alrededor del 5-10% de los ingresos hospitalarios y entre el 10 y el 30% de las consultas a los servicios de urgencias son debidos a este problema, considerándose en su mayoría evitables¹⁻³.

Los servicios de urgencias son considerados un buen observatorio del sistema sanitario, por tratarse de servicios que funcionan 24 horas 365 días al año, por su fácil accesibilidad y por su alta frecuentación. A lo largo de las últimas décadas se han realizado numerosos estudios con el objetivo de analizar la prevalencia de AAM como motivo de consulta a los servicios de urgencias. Estudios realizados en nuestro país han mostrado que entre el 20% y el 30% de las visitas a estas unidades están relacionadas con esta causa^{3,8}, prevalencia similar a la publicada en otros entornos sanitarios^{2,9,10}. No obstante, estos datos provienen de registros obtenidos en centros concretos y durante periodos de tiempo limitados, por lo que son de utilidad reducida para identificar tendencias en la evolución de los fármacos responsables de los mismos.

A pesar de que los AAM son un importante problema de salud pública y de que muchos de ellos son considerados como potencialmente evitables, no se han sistematizado registros multicéntricos en los servicios de urgencias en nuestro país. El desarrollo de estos sistemas de registro sí ha sido desarrollado con éxito en otros países², lo que ha permitido obtener una valiosa información para diseñar estrategias de prevención primaria en grupos de pacientes de alto riesgo. En este contexto, con el objetivo de proporcionar información a los profesionales sanitarios sobre el tipo y frecuencia de AAM en los servicios de urgencias, nace el proyecto *Acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias* (FARM-URG) impulsado por el Grupo de Trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias (REDFASTER) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Este proyecto se basa en la creación de un registro multicéntrico y periódico de los AAM que causan visitas a los servicios de urgencias de los hospitales españoles. En este estudio se presentan los resultados del primer corte realizado. Sus objetivos fueron determinar la incidencia de AAM respecto al total de pacientes atendidos y caracterizar estos AAM.

Métodos

Estudio multicéntrico transversal realizado en los servicios de urgencias de hospitales españoles. La población del estudio incluyó todos los pacientes mayores de 18 años censados en los servicios de urgencias de los centros participantes el 16 de junio de 2020 a las 12:00 h. Se consideró un AAM a cualquier daño causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento¹.

Para la detección de AAM, los farmacéuticos adscritos al servicio de urgencias revisaron de forma retrospectiva los informes médicos de alta del servicio de urgencias. Se consideró que la visita a urgencias era debida a un AAM cuando figuraba en el diagnóstico primario o secundario. En el caso de que no constara en el diagnóstico, se revisaron los comentarios evolutivos del informe, las pruebas clínicas y analíticas realizadas y los medicamentos administrados, y se consideró que se trataba de un AAM cuando dos investigadores de forma independiente lo valoraron como tal. Se excluyeron los AAM por la ingesta de fármacos con fines autolíticos.

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, origen del paciente, comorbilidades, número de fármacos ambulatorios de acuerdo con su receta electrónica o informe del centro de procedencia, destino del paciente al alta, fármaco principal implicado en el AAM, otros posibles fármacos contribuyentes, AAM, tipo de AAM (reacción adversa o causado por un error de medicación), tipo de error de medicación (sobredosificación, infradosifica-

ción, interacción, adherencia inadecuada, error de administración, falta de medicamento necesario) y si el fármaco responsable o alguno de los otros fármacos contribuyentes al AAM era inapropiado de acuerdo con los criterios STOPP/START¹². No se aplicó ningún algoritmo para determinar la imputabilidad de los medicamentos con los acontecimientos adversos ni para evaluar su evitabilidad. La falta de adherencia se consideró como causa del AAM si constaba como tal en el informe clínico de alta de urgencias.

Conclusiones: Adverse drug events are a frequent cause of emergency department visits and are commonly associated with a significant percentage of re-visits. The FARM-URG project has been created with the purpose of obtaining dynamic and updated information on such events.

Los datos fueron recogidos mediante la plataforma REDCap[®]. La descripción de las variables cuantitativas se realizó con índices de tendencia central y dispersión, y la de las variables categóricas con frecuencias en porcentajes.

El proyecto fue desarrollado con fondos de las becas para grupos de trabajo de la SEFH. El estudio contó con la aprobación del comité ético de los centros participantes (Centro de referencia: Hospital Santa Cruz y San Pablo, N° Referencia: 19/294).

Resultados

Durante la primera edición de registro del proyecto FARM-URG participaron un total de 13 centros de seis comunidades autónomas. De los centros participantes, 3 (23,5%) fueron centros con >1.000 camas, 6 (46,1%) de entre 500-1.000 camas y 4 (30,8%) de menos de 500 camas.

En el momento del corte, un total de 772 pacientes se encontraban en el servicio de urgencias, siendo la mediana por centro de 58 pacientes (rango: 17-134). De éstos, 57 (7,4%) habían consultado por un AAM. La incidencia varió desde el 0% hasta el 16,5%. Las características de los pacientes identificados se encuentran recogidas en la tabla 1, siendo la

Tabla 1. Características (n = 57) de los pacientes que consultaron en el servicio de urgencias por acontecimientos adversos por medicamentos.

	N (%)
Origen del paciente (%)	
Domicilio	51 (89,5)
Centro Atención Primaria	2 (3,5)
Residencia	2 (3,5)
Otros	2 (3,5)
Comorbilidades (%)	
Insuficiencia renal crónica	6 (10,5)
Cirrosis	2 (3,5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (15,8)
Diabetes mellitus tipo II	17 (29,8)
Diabetes mellitus tipo I	1 (1,7)
Inmunodepresión	6 (10,7)
Insuficiencia cardiaca crónica	18 (31,5)
Destino del paciente	
Domicilio	31 (54,4)
Residencia	2 (3,5)
Centro sociosanitario/Larga estancia	1 (1,7)
Hospitalización	22 (38,6)
Exitus	1 (1,7)

media (DE) de edad de 72,0 ± 18,5 años, 32 (52,1%) de los pacientes hombres y la mediana de medicamentos al ingreso de 10 (rango intercuartil: 6-12).

Los eventos hemorrágicos (24,6%) fueron los observados con mayor frecuencia, seguidos de las caídas (10,5%). Los grupos terapéuticos implicados en los AAM se muestran en la figura 1. Los fármacos antitrombóticos fueron los responsables en 21 (26,3%) de los episodios. Entre ellos, los anticoagulantes antagonistas de vitamina K (n = 13), seguidos de los antiagregantes (n = 4) y anticoagulantes de acción directa (n = 2). Las benzodiazepinas (n = 3) fueron el principal grupo implicado en los seis episodios de caídas registrados.

En cuanto a los tipos de AAM, 15 (26,3%) fueron errores de sobredosificación, 8 (14,1%) AAM por falta de adherencia, 7 (12,3%) fueron atribuidos a interacciones con otros fármacos y 4 (7,1%) a falta de tratamientos necesarios. En 23 casos (40,3%) los AAM fueron reacciones adversas no asociadas a errores de medicación. De los 57 episodios de AAM, 9 (15,8%) fueron asociados a fármacos con una prescripción inapropiada de acuerdo con los criterios STOPP-START¹². Un paciente falleció durante su estancia en urgencias por efectos relacionados con un AAM. Diecinueve (33,0%) pacientes volvieron a visitar el servicio de urgencias antes de los 30 días del alta.

Discusión

En el primer corte de prevalencia del registro FARM-URG, 13 hospitales han registrado un total de 57 AAM como diagnóstico primario o secundario de consulta a los servicios de urgencias.

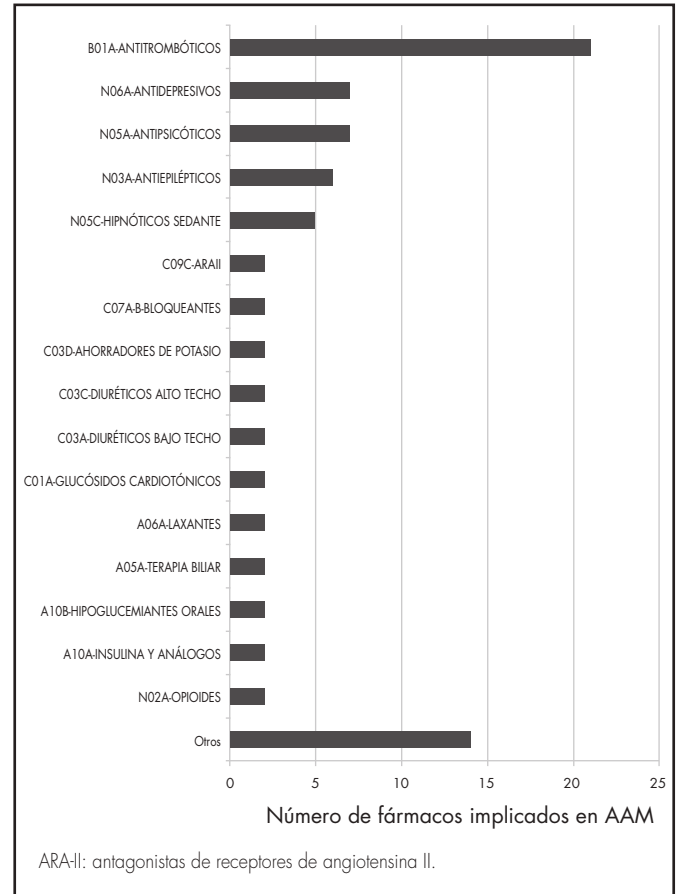
Los casos incluidos en el registro de AAM pertenecen a una población de edad avanzada y polimedicada (82,4% de los pacientes tomaban cinco o más fármacos como medicación habitual). Se trata de una población de mayor edad y que recibe mayor número de fármacos que la población descrita en otros estudios realizados en nuestro país^{4,8}. La prevalencia obtenida en este primer corte, cercana al 10%, es inferior a la encontrada en los estudios previamente citados. Este hecho es debido, probablemente, a la definición del evento AAM utilizada que no incluye la falta de eficacia de un tratamiento. Por otro lado, el método de detección de AAM retrospectivo posiblemente haya infradiagnosticado la adherencia inadecuada. Otros autores que han empleado una metodología similar a la presentada en este estudio han encontrado una incidencia parecida^{9,10}.

Los fármacos antitrombóticos, en particular los anticoagulantes antagonistas de vitamina K, continúan siendo los fármacos más implicados en las visitas a los servicios de urgencias, aunque se observan también episodios asociados a los anticoagulantes de acción directa. Por otro lado, las caídas y la somnolencia asociadas al uso de fármacos con actividad en el sistema nervioso central aparecen como el segundo motivo de asistencia por AAM a estas unidades. Es conocido que, en este grupo de pacientes, el ajuste del tratamiento tras el episodio de caída conduce a una reducción del número de nuevas consultas^{3,14}, siendo por tanto un grupo de especial interés para el ajuste del tratamiento al alta. Cabe destacar que se han identificado varios AAM relacionados con fármacos comercializados durante la última década, lo que pone de manifiesto la importancia de mantener un registro actualizado y periódico de AAM como el propuesto por nuestro grupo.

Respecto al tipo de acontecimiento adverso, cabe señalar que los acontecimientos adversos causados por errores de medicación han supuesto cerca del 60% de los casos, siendo la sobredosificación del fármaco el error más frecuente. Por otro lado, cabe destacar que en cerca del 16% de los AAM estuvieron implicados fármacos con prescripción inapropiada según los criterios STOPP-START¹². Este hecho pone de manifiesto la necesidad de continuar trabajando entre diferentes ámbitos asistenciales para la optimización de la medicación crónica de los pacientes de edad avanzada.

Cerca de un 30% de los pacientes incluidos en el registro acudieron al servicio de urgencias a los 30 días tras ser dados de alta, siendo esta una cifra muy superior al conjunto de pacientes atendidos en estas unidades. Este dato refleja el impacto potencial de estrategias centradas en la prevención secundaria al alta en este grupo de pacientes. Entre los objetivos del registro FARM-URG de los próximos años se encuentran analizar el número de pacientes que reinciden en las visitas a urgencias debido al tratamiento farmacológico, así como los grupos terapéuticos asociados a un mayor número de las mismas. Esto permitirá discutir y diseñar estrategias comunes de prevención.

Figura 1. Grupos terapéuticos (Clasificación ATC) implicados en los acontecimientos adversos por medicamentos registrados (n = 57).



Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentran su carácter observacional, que limita la posibilidad de identificar aquellos AAM relacionados con falta de adherencia o errores de administración al no realizar una entrevista específica a los pacientes. No obstante, pese a que la falta de adherencia constituye un importante factor asociado a la asistencia hospitalaria¹⁵, el registro FARM-URG pretende identificar aquellos fármacos implicados en AAM, independientemente de los factores propios del paciente asociados a un mal cumplimiento del tratamiento. Como fortalezas del estudio cabe destacar su carácter multicéntrico. El primer registro ha contado con la participación de 13 centros repartidos por todo el país. En el futuro se prevé contar con un mayor número de participantes para que los resultados obtenidos sean más representativos de la población.

Como conclusión, nuestro estudio muestra que los AAM son una causa frecuente de consulta a los servicios de urgencias, siendo los fármacos antitrombóticos el principal grupo terapéutico implicado. El primer corte realizado pretende ser un impulso para continuar creciendo en el registro de AAM en los servicios de urgencias, con el objetivo de abarcar al máximo número posible de hospitales. Los datos obtenidos pueden servir tanto como fuente de información para mejorar la prevención primaria de AAM como para el desarrollo de intervenciones específicas en el grupo de pacientes que sufren estos eventos, con el fin de reducir el riesgo de visitas a urgencias y mejorar su calidad de vida.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los siguientes investigadores participaron en el registro FARM-URG del año 2020: Ana Ginés Palomares, Nerea Fernández Arberas, Ana Arancón

Pardo, Cristina Jiménez Núñez, Javier Álvarez Criado, Macarena García-Trevijano Cabet y Ana Juanes Borrego.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los acontecimientos adversos por medicamentos son una causa conocida de asistencia a los servicios de urgencias. No obstante, no se han sistematizado registros multicéntricos de los mismos en nuestro país. En este trabajo se describen los resultados del primer corte del proyecto FARM-URG, un programa de coordinación entre farmacéuticos adscritos a los servicios de urgencias para registrar acontecimientos adversos por medicamentos que causan consulta a estas unidades. Los resultados muestran que los fármacos anti-trombóticos están implicados en la mayor parte de estos acontecimientos adversos por medicamentos y que un porcentaje relevante están causados por fármacos con prescripción inapropiada. Los datos obtenidos pretenden servir tanto como fuente de información para mejorar la prevención primaria de acontecimientos adversos por medicamentos como para

el desarrollo de intervenciones específicas en el grupo de pacientes que sufren estos eventos.

Anexo 1

Grupo de trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria:

Margarita Prats Riera. Servicio de Farmacia, Hospital Can Misses, Ibiza (Baleares). España.

Camil·la Valls Montal. Servicio de Farmacia, Consorci Hospitalari de Vic, Vic (Barcelona). España.

María del Mar García Gutiérrez. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid). España.

Ana Such Díaz. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. España.

Ana de Lorenzo Pinto. Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Manuel Bonete Sánchez. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante. España.

Nuria Gala Ramos. Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Manacor, Manacor (Baleares). España.

Bibliografía

- Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-23. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25. DOI: 10.1001/jama.2016.16201
- Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199(12):769-805.
- Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martínez-Olmos J, *et al*. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):387-93. DOI: 10.1007/s00228-006-0116-0
- García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp*. 2008;32(3):157-62. DOI: 10.1016/S1130-6343(08)72834-4
- Callejón-Callejón G, Tévar-Alfonso E, Plasencia-García I, Martín-Conde JA, Harisson de la Torre A, Aguirre-Jaime A. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp*. 2010;34(6):271-8. DOI: 10.1016/j.farma.2010.01.009
- Castro I, Guardiola JM, Tuneu L, Sala ML, Faus MJ, Mangués MA. Drug-related visits to the emergency department in a Spanish university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):727-35. DOI: 10.1007/s11096-013-9795-7
- Baena MI, Fajardo PC, Pintor-Mármol A, Faus MJ, Marín R, Zarzuelo A, *et al*. Negative clinical outcomes of medication resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):79-87. DOI: 10.1007/s00228-013-1562-0.13
- Hohl CM, Robitaille C, Lord V, Dankoff J, Colacone A, Pham L, *et al*. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med*. 2005;12(3):197-205. DOI: 10.1197/j.aem.2004.08.056
- Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug related hospital admissions: A systematic review of the recent literatures. *Bull Emerg Trauma*. 2019;7(4):339-46. DOI:10.29252/beat-070401
- Otero MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M. Grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp*. 2003;27(3):137-49.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8. DOI: 10.1093/ageing/afu145
- Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, *et al*. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012221. DOI: 10.1002/14651858.CD012221.pub2
- Cooper JW, Burfield AH. Medication interventions for fall prevention in the older adult. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(3):e70-82. DOI: 10.1331/JAPhA.2009.09044
- Mongkhon P, Ashcroft DM, Scholfield CN, Kongkaew C. Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(11):902-14. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-007453



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project

Prevalencia de acontecimientos adversos por medicamentos en los servicios de urgencias. Proyecto multicéntrico FARM-URG

Jesús Ruiz-Ramos¹, Rosario Santolaya-Perrín², M.ª Ángeles García-Martín³, Paloma Sempere-Serrano⁴, Montserrat Alonso-Díaz⁵, Beatriz Calderón-Hernanz⁶ and SEFH's REDFASTER Working Group (Appendix 1)

¹Department of Pharmacy, Hospital Santa Cruz y San Pablo, Barcelona, Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid), Spain. ³Department of Pharmacy, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ⁴Department of Pharmacy, Hospitalario Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (A Coruña), Spain. ⁵Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao (Bizcaia), Spain. ⁶Department of Pharmacy, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma de Mallorca (Balears), Spain.

Author of correspondence

Jesús Ruiz Ramos
Department of Pharmacy,
Hospital Santa Cruz y San Pablo
Barcelona, Spain.

Email:
jrzrms@gmail.com

Received 12 November 2020;
Accepted 4 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11596

How to cite this paper

Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrín R, García-Martín MA, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B, and SEFH's REDFASTER Working Group. Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project. Farm Hosp. 2021;45(4):176-9.

Abstract

Objective: Adverse drug events are a well-known cause of emergency department admissions. FARM-URG is a project promoted by the REDFASTER working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. Its aim is to evaluate these adverse events through regular prevalence measurements. The present study shows the results of the first observations. The goal was to determine the prevalence of adverse drug events with respect to the total number of patients treated in emergency departments and carry out a description of the different events identified.

Method: This is a multicenter cross-sectional study carried out in the emergency room of 13 Spanish hospitals. The identification and registration of patients were obtained from the emergency department patient census at the time of the first prevalence measurement (16 June 2020). The REDCap® platform was used for patient registration.

Results: The 2020 FARM-URG registry, which included 13 hospitals, evaluated 772 patients, of whom 57 (7.4%) consulted for adverse drug events. Antithrombotic drugs were responsible for most of these episodes, acenocoumarol being the main drug involved (22.8%). Nine (15.8%)

Resumen

Objetivo: Los acontecimientos adversos por medicamentos son una causa conocida de asistencia a los servicios de urgencias. El objetivo del proyecto FARM-URG, impulsado por el Grupo de Trabajo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, es evaluar estos acontecimientos adversos mediante cortes periódicos. En este estudio se muestran los resultados del primer registro. Sus objetivos fueron determinar la prevalencia de acontecimientos adversos respecto al total de pacientes atendidos y caracterizarlos.

Método: Estudio multicéntrico transversal realizado en los servicios de urgencias de hospitales españoles. La identificación y registro de pacientes se obtuvo a partir del censo de pacientes atendidos en urgencias en el momento del corte (16 de junio de 2020). Se revisaron las historias clínicas retrospectivamente y se registraron los datos en la plataforma REDCap®.

Resultados: En este corte FARM-URG de 2020 participaron 13 hospitales, que evaluaron 772 pacientes, de los cuales 57 (7,4%) habían consultado por un acontecimiento adverso por medicamentos. El grupo de fármacos antitrombóticos fue responsable de la mayor parte de estos episodios, siendo acenocoumarol (22,8%) el principal fármaco implicado. Nueve (15,8%) de los

KEYWORDS

Drug therapy/adverse effects; Emergency medical services; Polypharmacy; Frail elderly; Anticoagulants.

PALABRAS CLAVE

Terapia farmacológica-efectos adversos; Servicio de urgencias; Polifarmacia; Anciano frágil; Anticoagulantes.



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.

adverse drug events were caused by inappropriate drug prescriptions according to the STOPP-START criteria. Nineteen (33.0%) patients returned to the emergency service within 30 days from discharge.

Conclusions: Adverse drug events are a frequent cause of emergency department visits and are commonly associated with a significant percentage of re-visits. The FARM-URG project has been created with the purpose of obtaining dynamic and updated information on such events.

Introduction

Adverse drug events (ADEs) constitute a major health problem for healthcare systems around the world. It has been estimated that 5-10% of hospital admissions and 10-30% of emergency room visits are due to (mostly preventable) ADEs¹⁻³.

Emergency departments are considered a good observatory for a healthcare system as they operate on a 24/7 basis, are easily accessible, and receive a large number of visits every day. Several studies have been carried out in the last few decades with a view to analyzing the prevalence of ADEs resulting in visits to the emergency room. Studies conducted in Spain have found that between 20% and 30% of all emergency room visits can be attributed to an ADE^{3,8}. This prevalence is similar to that reported for other countries^{2,9,10}. However, the data comes from registers kept at specific hospitals over limited periods of time, which hinders its ability to identify incontrovertible trends regarding drugs leading to ADEs.

Despite the fact that ADEs are an undeniably significant healthcare problem and that many of them are regarded as potentially avoidable, no multicenter registers have been systematized in the emergency departments of our country. In contrast, other countries have successfully created such register systems², which have given them access to very valuable information for the design of primary prevention strategies in high-risk patient groups. Against this background, the Emergency Pharmaceutical Care Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) created the FARM-URG project as a way of furnishing healthcare providers with the information they need on the type and prevalence of ADEs observed in the emergency setting. The project is based on the creation of a regular multicenter register of ADEs resulting in visits to the emergency departments of Spanish hospitals. The present study reports on the results of the first prevalence measurements for the register. The aim is to discuss the incidence of ADEs among patients visiting emergency rooms in Spain and to provide a characterization of such ADEs.

Methods

This is a multicenter cross-sectional study carried out in the emergency rooms of a series of Spanish hospitals. The studied population comprised patients above 18 years of age presenting to the emergency room of one of the participating hospitals. The measurements reported were made on 16 June 2020 at 12 am. ADEs were defined as any harm caused by the use of a given drug (or the lack thereof)¹.

To identify the ADEs to be included in the analysis, the pharmacists working at the different emergency departments retrospectively reviewed the discharge reports of their corresponding emergency room. Visits to the emergency department were considered to result from an ADE when the latter was part of the patients' primary or secondary diagnosis. If nothing was said in the diagnosis about the ADE, the different comments made in the report as well as the clinical and analytical exams performed and the different drugs administered were reviewed. Presence of an ADE was assumed when two investigators independently came to that conclusion. ADEs resulting from the ingestion of drugs for self-harming purposes were excluded.

Information on the following variables was collected: age; sex; origin; comorbidities; number of drugs prescribed in the outpatient setting according to electronic records or reports from the patient's health center; destination following discharge; drug most directly involved in the ADE; other potentially involved drugs; type of ADE (adverse reaction- or medication-related); type of medication error, if applicable (under- or over-dosing, interactions, poor adherence, misadministration, unavailability of the required drug); and compliance with the STOPP/START criteria¹². No

acontecimientos adversos fueron causados por fármacos con prescripción inapropiada según los criterios STOPP-START. Diecinueve (33,0%) pacientes volvieron a visitar el servicio de urgencias antes de los 30 días del alta.

Conclusiones: Los acontecimientos adversos por medicamentos son un motivo frecuente de visita a los servicios de urgencias y están asociados a un importante porcentaje de visitas posteriores tras el alta. El proyecto FARM-URG nace con el propósito de obtener información periódicamente para la posible implementación de medidas preventivas.

algorithm was applied to determine the cause/effect relationship of the drug with the ADEs observed or to determine the ADE's preventability. Lack of adherence was considered causative of an ADE if mentioned as such in the patients' discharge report.

The data was collected using the REDCap[®] platform. Quantitative variables were described using central tendency and dispersion indices, while qualitative variables were expressed as frequencies and percentages.

The present research project benefited from funding from SEFH's working group grants. The study was approved by the research ethics committees of the participating hospitals (Reference hospital: Santa Cruz and San Pablo Hospital, Reference number: 19/294).

Results

A total of 13 hospitals from six Spanish regions participated in the first round of measurements in the FARM-URG project. Of the participating hospitals, three (23.5%) had > 1,000 beds, six (46.1%) had between 500 and 1,000 beds and four (30.8%) had less than 500 beds.

At the time of the first measurement, a total of 772 patients were being treated at the emergency rooms, which means that the per-hospital mean was 58 patients (range: 17-134). Of these, 57 (7.4%) had consulted for an ADE. The prevalence of ADEs ranged from 0% to 16.5%. The characteristics of all identified patients are shown in table 1. Mean age (SD) was 72.0 ± 18.5 years, 32 (52.1%) for male patients, and the median number of drugs taken on admission was 10 (interquartile range: 6-12).

Table 1. Characteristics of the patients (n = 57) presenting to the emergency room for drug-related adverse events.

	N (%)
Origin of patients (%)	
Home	51 (89.5)
Primary care center	2 (3.5)
Nursing home	2 (3.5)
Other	2 (3.5)
Comorbidities (%)	
Chronic renal failure	6 (10.5)
Cirrhosis	2 (3.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	9 (15.8)
Diabetes mellitus type II	17 (29.8)
Diabetes mellitus type I	1 (1.7)
Immunosuppression	6 (10.7)
Chronic heart failure	18 (31.5)
Destination following discharge	
Home	31 (54.4)
Nursing home	2 (3.5)
Extended/long-term care facility	1 (1.7)
Hospitalization	22 (38.6)
Death	1 (1.7)

Bleeding episodes were the most common ADE (24.6%), followed by falls (10.5%). Therapeutic groups involved in ADEs are shown in figure 1. Antithrombotic drugs were responsible for 21 (26.3%) of the episodes, among them vitamin K antagonist anticoagulants (n = 13) followed by anti-platelet drugs (n = 4) and direct-acting anticoagulants (n = 2). Benzodiazepines (n = 3) were the main drugs responsible for the 6 falls recorded.

As regards the types of ADEs observed, 15 (26.3%) were the result of overdosing, 8 (14.1%) were due to lack of adherence, 7 (12.3%) were attributable to drug-drug interactions, and 4 (7.1%) were associated with a lack of the required treatment. Twenty-three ADEs (40.3%) were adverse reactions not caused by medication errors. Of the 57 ADEs, 9 (15.8%) were related to the administration of inappropriate drugs according to the STOPP-START criteria¹². One patient died while in the emergency room as a result of an ADE. Nineteen (33.0%) patients returned to the emergency room within 30 days from discharge.

Discussion

At the first prevalence measurement for the FARM-URG register, the 13 participating hospitals recorded a total number of 57 ADEs as the primary or secondary reason for presentation to the emergency room.

The bulk of cases included in the ADE register corresponded to an elderly and polymedicated patient population (82.4% of patients were on five or more drugs as their routine treatment). They were mainly elderly individuals who took a greater number of medications than those described in other studies conducted in our country⁴⁻⁸. The prevalence obtained following this first measurement (close to 10%) was lower than the one reported by the authors of previous studies. This is probably due to the fact that the definition used to define an ADE did not include the possibility that the treatment may be ineffective. Moreover, the retrospective method employed to detect ADEs in those studies may have underestimated the role of poor adherence. Authors who applied a similar methodology to that in this study have found similar prevalence values^{9,10}.

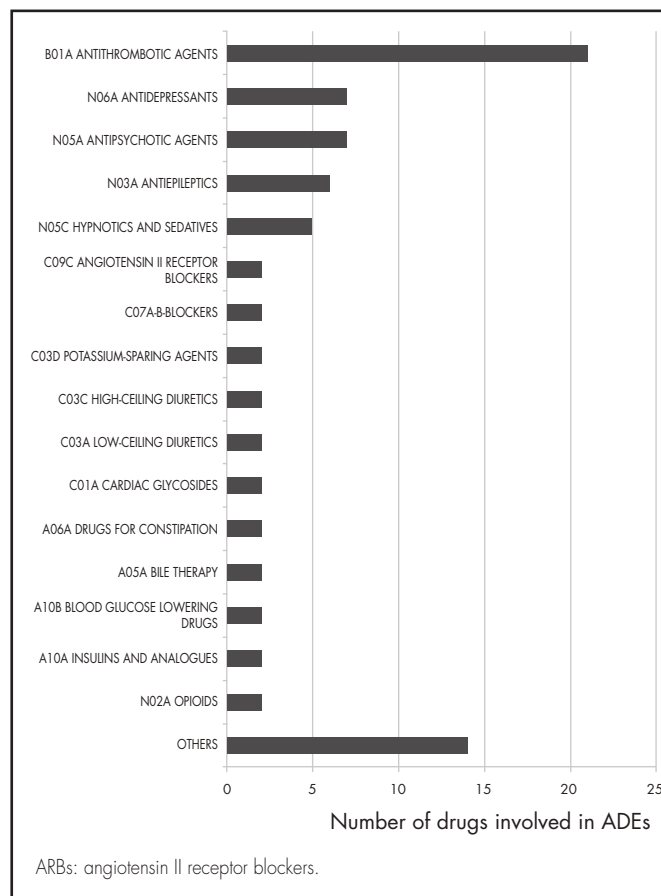
Although antithrombotic drugs, vitamin K antagonist anticoagulants in particular, remain the medicines most frequently responsible for emergency room visits, the importance of direct-acting anticoagulants as causative agents should not be overlooked. Furthermore, falls from a height and the drowsiness associated with drugs acting on the central nervous system have been identified as the second leading cause of ADE-associated emergency room visits. It is a well-known fact that post-fall treatment adjustments in these patients tend to result in fewer subsequent emergency room visits^{13,14}, which makes such patients particularly good candidates for treatment adjustments on discharge. On the other hand, several ADEs seem to be associated with drugs introduced in the last decade, which confirms the importance of keeping an up-to-date and regularly maintained ADE register such as the one proposed herein.

As regards the types of adverse events recorded, ADEs caused by medication errors accounted for nearly 60% of all cases, overdosing being the most common error registered. It should also be mentioned that nearly 16% of ADEs were attributable to inappropriately prescribed medicines according to the STOPP-START criteria¹², which points to the need for increased collaboration across different health centers to optimize chronic medication regimens in elderly patients.

Nearly 30% of the patients included in the register returned to the emergency room within 30 from initial discharge, far in excess of the mean observed in the overall patient population in these units. This goes to show the potential impact of implementing strategies focused on secondary prevention when these patients are discharged. The goals of the FARM-URG register for the coming years include conducting an analysis of the number of patients returning to the emergency room because of their pharmacological treatment, and of the treatments associated to a higher number of repeat visits. This should prompt a discussion leading to the design of common prevention strategies.

The limitations of the present study include its observational nature, which limits the possibility to discriminate ADEs associated with lack of adherence from those resulting from administration errors given that no specific patient interviews are contemplated. Nonetheless, although it is a fact that lack of adherence is an important factor in hospital care¹⁵, the FARM-URG register seeks to identify drugs associated with ADEs regardless of any

Figure 1. Therapeutic families (ATC classification) responsible for the observed adverse drug events (n = 57).



patient-specific factors associated to poor adherence to treatment. One of the chief strengths of the study is its multicentric design. The first prevalence measurements were made based on data from 13 hospitals from all over our country. It is to be hoped that more emergency departments will join the register in the future so that the results obtained are more closely representative of this patient population.

In a nutshell, this study shows that ADEs are a common cause of emergency room visits, antithrombotic drugs being the main therapeutic family involved. The first measurement of prevalence was intended as a stimulus for the emergency rooms in other hospitals to join the ADE register so as to boost the amount and the quality of data available on these pervasive adverse events. The data obtained can be used both as a source of information to improve primary prevention of ADEs and to develop specific interventions for this group of patients, with a view to reducing the risk that they may have to return to the emergency room and improving their quality of life.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The following investigators participated in the 2020 FARM-URG register: Ana Ginés Palomares, Nerea Fernández Arberas, Ana Arancón Pardo, Cristina Jiménez Núñez, Javier Álvarez Criado, Macarena García-Trevijano Cabet and Ana Juanes Borrego.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Although adverse drug events are a well-known cause of emergency room visits, no multicenter registers have as yet been implemented in our country to record their prevalence. This paper describes the results of the first prevalence measurement of the FARM-URG project, which represent an effort by a group of pharmacists working in different emergency departments to work collaboratively towards keeping a record of visits to their emergency rooms attributable to adverse drug events. Results show that most drug-related events identified in emergency rooms are caused by antithrombotic drugs and that a significant percentage of such events are caused by inappropriately prescribed medications. The data provided is meant to serve as a source of information to improve primary prevention of adverse drug events and to develop specific interventions for patients suffering these events.

Appendix 1

Margarita Prats Riera. Department of Pharmacy, Hospital Can Misses, Ibiza (Balears). Spain.

Camil·la Valls Montal. Department of Pharmacy, Consorci Hospitalari de Vic, Vic (Barcelona). Spain.

María del Mar García Gutiérrez. Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid). Spain.

Ana Such Díaz. Department of Pharmacy, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Spain.

Ana de Lorenzo Pinto. Department of Pharmacy, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain.

Manuel Bonete Sánchez. Department of Pharmacy, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante. Spain.

Nuria Gala Ramos. Department of Pharmacy, Hospital Comarcal de Manacor, Manacor (Balears). Spain.

Bibliography

- Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):915-23. DOI: 10.1592/phco.22.11.915.33630
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25. DOI: 10.1001/jama.2016.16201
- Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199(12):769-805.
- Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martínez-Olmos J, *et al*. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):387-93. DOI: 10.1007/s00228-006-0116-0
- García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp*. 2008;32(3):157-62. DOI: 10.1016/S1130-6343(08)72834-4
- Callejón-Callejón G, Tévar-Alfonso E, Plasencia-García I, Martín-Conde JA, Harisson de la Torre A, Aguirre-Jaime A. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp*. 2010;34(6):271-8. DOI: 10.1016/j.farma.2010.01.009
- Castro I, Guardiola JM, Tuneu L, Sala ML, Faus MJ, Mangués MA. Drug-related visits to the emergency department in a Spanish university hospital. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):727-35. DOI: 10.1007/s11096-013-9795-7
- Baena MI, Fajardo PC, Pintor-Mármol A, Faus MJ, Marín R, Zarzuelo A, *et al*. Negative clinical outcomes of medication resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):79-87. DOI: 10.1007/s00228-013-1562-0.13
- Hohl CM, Robitaille C, Lord V, Dankoff J, Colacone A, Pham L, *et al*. Emergency physician recognition of adverse drug-related events in elder patients presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med*. 2005;12(3):197-205. DOI: 10.1197/j.aem.2004.08.056
- Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug related hospital admissions: A systematic review of the recent literatures. *Bull Emerg Trauma*. 2019;7(4):339-46. DOI:10.29252/beat-070401
- Otero MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M. Grupo de trabajo RuizJarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp*. 2003;27(3):137-49.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8. DOI: 10.1093/ageing/afu145
- Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, Boniface GJ, Sherrington C, Clemson L, *et al*. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012221. DOI: 10.1002/14651858.CD012221.pub2
- Cooper JW, Burfield AH. Medication interventions for fall prevention in the older adult. *J Am Pharm Assoc*. 2009;49(3):e70-82. DOI: 10.1331/JAPhA.2009.09044
- Mongkhon P, Ashcroft DM, Scholfield CN, Kongkaew C. Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(11):902-14. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-007453



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Desarrollo del simulador conversacional o *chatbot* Antidotos_bot para el manejo de intoxicaciones

Development of the @Antidotos_bot chatbot tool for poisoning management

Marta García-Queiruga, Carla Fernández-Oliveira, María José Mauríz-Montero, Ángeles Porta-Sánchez, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Área Sanitaria A Coruña e Cee. España.

Autor para correspondencia

Carla Fernández Oliveira
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña
c/ As Xubias, 84
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:
carla.fernandez.oliveira@gmail.com

Recibido el 16 de diciembre de 2020;
aceptado el 1 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11620

Cómo citar este trabajo

García-Queiruga M, Fernández-Oliveira C, Mauríz-Montero MJ, Porta-Sánchez A, Margusino-Framiñán L, Martín-Herranz I. Desarrollo del simulador conversacional o *chatbot* Antidotos_bot para el manejo de intoxicaciones. *Farm Hosp.* 2021;45(4):180-3.

Resumen

Objetivo: Describir el desarrollo del simulador conversacional Antidotos_bot, para facilitar la búsqueda de información en la Guía de Administración de Antídotos y realizar cálculos útiles en el uso de antídotos.

Método: En enero de 2019 planteamos el desarrollo de un simulador conversacional de libre acceso en Telegram®, empleando la plataforma Xenioo®. En el desarrollo del *software* se definió la forma de interacción con el usuario y se incorporaron funcionalidades de cálculo. Se realizó una validación interna y en junio de 2019 se presentó Antidotos_bot.

Resultados: Antidotos_bot incorporó información en castellano sobre 49 antídotos en 57 intoxicaciones, permitiendo realizar tres tipos de cálculos y consultar dos algoritmos de tratamiento. La consulta fue posible mediante 332 preguntas. La validación interna precisó cinco entrenamientos diferentes durante 2 meses. En julio 2020, Antidotos_bot tenía 415 usuarios y los antídotos más consultados fueron glucagón, penicilina G, protamina, n-acetilcisteína y flumazenilo. Mensualmente fueron realizados 29 cálculos, el número medio de nuevos usuarios fue de 3 y el número medio de consultas por usuario fue de 3.

Conclusiones: Antidotos_bot es una herramienta de apoyo en la toma de decisiones en intoxicaciones, que proporciona información actualizada de forma ágil, y podría contribuir a mejorar la calidad y seguridad asistencial en situaciones de emergencia.

Abstract

Objective: To describe the development of the Antidotos_bot chatbot tool, which is used to facilitate the search for information in the Antidote Administration Guide and to perform useful calculations in the use of antídotes.

Method: In January 2019, we proposed developing a freely accessible chatbot on Telegram® using Xenioo®. Software development defined the way it interacts with users and incorporated calculation functionalities. Internal validation was conducted and it was presented as Antidotos_bot in June 2019.

Results: Antidotos_bot included information in Spanish on 49 antídotes and 57 poisonings. Three types of calculations were provided and two treatment algorithms could be consulted. Consultation was possible through 332 questions. Internal validation needed five sets of training over 2 months. By July 2020, it had 415 users. The most frequently consulted antídotes were glucagon, penicillin G, protamine, n-acetylcysteine and flumazenyl. Regarding monthly activity, there was an average of 29 calculations and an average of three new users and three queries per user.

Conclusions: Antidotos_bot is a poisoning management decision-making tool that provides up-to-date information in a user-friendly manner. It could contribute to improving the quality and safety of care in emergency situations.

PALABRAS CLAVE

Inteligencia artificial; Intoxicación; Antídotos; Aplicaciones informáticas en medicina; Tratamiento de emergencia.

KEYWORDS

Artificial Intelligence; Poisoning; Antídotes; Medical informatics applications; Emergency care.



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

Introducción

El desarrollo de tecnologías aplicadas a la salud en los últimos años ha permitido mejorar la asistencia y salud de la población. Por ello, diferentes organismos internacionales promueven que las instituciones sanitarias incorporen y desarrollen sistemas de información que potencien la medicina personalizada, agilicen procesos y logren una mejor calidad, eficiencia y sostenibilidad del modelo asistencial^{1,2}.

La inteligencia artificial (IA) es una ciencia que se ocupa del diseño de software capaz de mostrar características que asociamos a la inteligencia en el comportamiento humano². Los sistemas conversacionales (SC) o chatbot basados en IA son programas informáticos diseñados para simular una conversación en lenguaje natural con un usuario a través de una interfaz, que no precisan ser instalados en un dispositivo y tienen una curva de aprendizaje corta^{3,4}. Los SC comprenden la intención del usuario, pudiendo responder con recomendaciones, realización de cálculos o nuevas preguntas. Pueden conversar empleando diferentes canales (texto, imagen, voz), por lo que es habitual su implementación en aplicaciones de mensajería instantánea, páginas web o aplicaciones móviles^{3,5}.

Con la publicación de la segunda edición de la Guía de Administración de Antídotos (GAA) —que incluye los antídotos disponibles en nuestro hospital e información relativa a sus indicaciones, mecanismo de acción, dosis y forma de administración y observaciones— nos propusimos facilitar su consulta mediante el desarrollo de un SC de libre acceso con su contenido⁷. Con ello, posibilitamos la actualización permanente de la información en la GAA y permitimos la consulta dirigida a través del teléfono inteligente (TI) del usuario.

El objetivo de nuestro trabajo es describir el desarrollo del SC Antídotos_bot para facilitar la consulta al texto de la GAA y realizar cálculos útiles en el uso de los antídotos.

Métodos

En enero de 2019 planteamos el desarrollo de una herramienta para facilitar la consulta al contenido de la GAA a los potenciales profesionales sanitarios implicados en el manejo de intoxicaciones de nuestro hospital (aproximadamente 200 usuarios)⁷.

Con la colaboración de una empresa externa, empleamos la plataforma Xenioo® para la creación de un SC en lengua castellana con publicación en multiplataforma, siendo Telegram® el canal seleccionado, dada su buena funcionalidad con Xenioo® y sus términos de privacidad.

En el desarrollo del software, el método de comprensión del texto empleado combinó el aprendizaje automático con el procesamiento del lenguaje natural, y la generación del texto se realizó mediante el método de salida fija a partir del texto de la GAA. La forma de interacción se definió utilizando el método basado en reglas, que depende de palabras clave predefinidas (intenciones y entidades) y comandos programados por el desa-

rollador, para establecer conexiones y dar respuestas o diferentes opciones de respuesta que el usuario debe seleccionar en el diálogo (Figura 1). Las intenciones fueron colecciones de expresiones empleadas para realizar una solicitud específica y las entidades fueron partes específicas de esas “intenciones” detectables por el motor de IA^{4,5}. Preguntas como *¿Cuál es el antídoto?* se identificaron como intenciones, y los tóxicos y antídotos de la GAA como entidades. Finalmente, se incorporaron funcionalidades de cálculo y los algoritmos de tratamiento disponibles. En las figuras 1 y 2 se muestran ejemplos del flujo de conversación sobre antídotos y cálculos.

Posteriormente se realizó la validación interna del SC, exigiendo un éxito mínimo del 95% en las respuestas. Para ello se comprobó que la herramienta ofreciese de forma correcta la información correspondiente a la indicación, mecanismo de acción, dosis y vía de administración y observaciones de cada antídoto, reconociendo tanto la presentación comercial como el principio activo. Asimismo, se comprobó que en cada intoxicación se identificase el antídoto o antídotos a emplear.

Tras el entrenamiento y puesta a punto, en junio de 2019 se presentó el SC de libre acceso Antídotos_Bot operativo a través de Telegram®.

Resultados

El SC se desarrolló entre febrero y marzo de 2019. En él se incluyeron 57 tóxicos y 49 antídotos, que podían ser reconocidos como 210 entidades, al ser posible la consulta empleando sinónimos de los tóxicos y nombres de antídotos por principio activo y presentación comercial. Además, el SC incorporó dos algoritmos de tratamiento en formato .jpg —manejo del sangrado o procedimiento invasivo en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa y de la intoxicación por paracetamol—, y la opción de realizar cálculos (filtrado glomerular utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault, dosis de n-acetilcisteína acorde al nivel plasmático de paracetamol y dosis del anticuerpo antidigoxina en intoxicaciones agudas y crónicas por digoxina en pacientes adultos o pediátricos). El número de algoritmos que utilizó el sistema para dar respuestas fue 7, siendo 332 y 362 el número de posibles preguntas y respuestas, respectivamente. Por fármaco eran posibles dos respuestas.

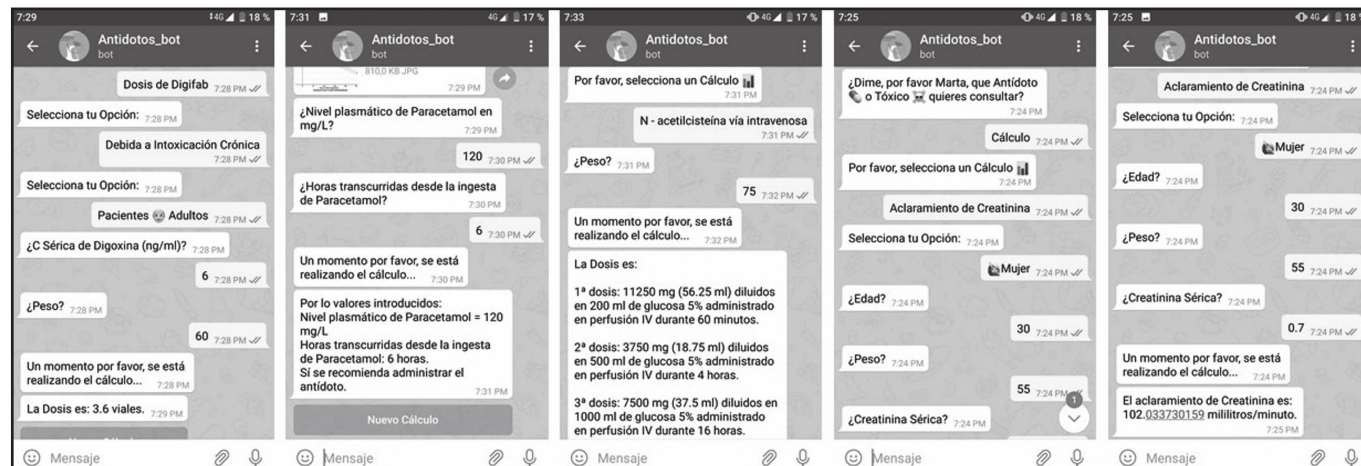
La validación interna fue realizada por dos farmacéuticas durante 2 meses (abril y mayo 2019). El número de preguntas realizadas durante el proceso fue de 462, en las que se detectaron respuestas incorrectas. Para la corrección de los errores se analizaron las intenciones realizadas y el resultado obtenido con el objetivo de incrementar la colección de intenciones. Hasta la validación final fue necesario repetir el entrenamiento y analizar nuevos errores cinco veces.

El tratamiento de la confidencialidad de los datos se garantizó con el registro único del nombre del usuario, que automáticamente se borraba en 30 días, para que la interacción y la experiencia del usuario fuese lo más cercana posible.

Figura 1. Ejemplos del flujo conversacional de preguntas y respuestas (directas o en formato multirrespuesta) en función de la intención del usuario: intoxicación por hongos y tratamiento con silibinina; intoxicación por cianuro y tratamiento con nitrito sódico al 3%; indicación del antídoto inmunoglobulina tipo IgG específica contra el antígeno Rh o D de eritrocitos humanos.



Figura 2. Ejemplos de cálculos efectuados por Antidotos_bot a partir de las respuestas del usuario: dosis del antídoto anticuerpo antidigoxina; indicación de la recomendación de administración de n-acetilcisteína intravenosa en la intoxicación por paracetamol; dosis de n-acetilcisteína; aclaramiento de creatinina.



Analizando los resultados obtenidos hasta julio de 2020, Antidotos_bot contaba con 415 usuarios. Los antídotos más consultados fueron glucagón, penicilina G, protamina, n-acetilcisteína y flumazenilo, y los cálculos más empleados fueron la dosificación de anticuerpos antidigoxina y el filtrado glomerular. En relación con la actividad mensual del SC, de media fueron realizados 29 cálculos (456 en total), el flujo de mensajes entrantes/salientes fue 57/60, el número medio de nuevos usuarios fue tres y el número medio de consultas por usuario fue tres.

Discusión

Antidotos_bot permite la consulta dirigida mediante preguntas para la ayuda en la toma de decisiones en intoxicaciones (selección del antídoto idóneo, dosificación, administración y posología), presentando información en la pantalla del TI y evitando la búsqueda en documentación potencialmente obsoleta, en internet o en aplicaciones preinstaladas desactualizadas en el TI. En nuestra opinión, Antidotos_bot es sencillo de manejar, permite optimizar los recursos y podría reducir tiempos de espera y errores de medicación, mejorando la calidad y seguridad asistencial en situaciones de emergencia. Además, la herramienta genera recomendaciones consensuadas y bien documentadas, acordes con la evidencia científica disponible⁸.

La efectividad de los SC parece obedecer a su capacidad de interacción, que facilita el compromiso y la motivación del usuario, promoviendo su empleo recurrente y a largo plazo⁹. Adaptar los SC al campo de la salud puede facilitar el acceso a los cuidados sanitarios, mejorar la comunicación médico-paciente o ayudar en el manejo clínico¹⁰. En nuestro contexto, donde las guías de manejo clínico están en constante cambio y revisión, los SC ofrecen la oportunidad de actuar como fuentes de información actualizada para el personal sanitario y/o el paciente, evitando ediciones impresas rápidamente obsoletas y facilitando el acceso dirigido por el usuario a la información más actualizada⁸.

Algunos de los SC más populares son Siri, Amazon Alexa o el asistente de Google⁵. Aunque desconocemos otras experiencias en farmacia hospitalaria, el uso de medicamentos es una potencial área de aplicación de esta herramienta, que podría facilitar la búsqueda de información fiable a profesionales sanitarios, la obtención de resultados reportados por pacientes con distintas terapias o la monitorización del cumplimiento terapéutico. Algunos ejemplos de SC en el cuidado y la promoción de la salud son MSD Salute Bot, Babylon Health, Dejal@Bot o Wysa¹¹⁻¹⁴.

Bibliografía

1. European Commission. eHealth Action Plan 2012:2020: Innovative healthcare for the 21st century [Internet]. Bruselas: Publications Office; 2012 [consultado 27/10/2020]. Disponible en: https://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2009_2014/documents/com/com_com%282012%290736_/com_com%282012%290736_en.pdf

La dotación de libre acceso es clave para favorecer la popularidad de Antidotos_bot. Con ello, el número de usuarios potenciales de nuestra GAA originalmente planteado fue duplicado con Antidotos_bot, al ser necesario solamente un TI con Telegram[®] para el acceso.

No obstante, Antidotos_bot presenta limitaciones como son: español como lengua de comunicación, necesidad de conexión a internet y cuenta de usuario en Telegram[®]; menor traslación y aplicabilidad a otros hospitales condicionada por la disponibilidad de antídotos distintos no integrados en Antidotos_bot; necesidad de una continua revisión y actualización de la información. Además, no es posible el acceso desde ordenadores personales ni otras plataformas como WhatsApp[®], aplicativo de mensajería instantánea más empleado en nuestro medio, al impedir este la confidencialidad del usuario por seguir las normas de Facebook^{®15}.

Algunas áreas de mejora de Antidotos_bot serán incrementar el número de antídotos e intoxicaciones disponibles, traducir el contenido a la lengua inglesa, integrar el SC con un asistente inteligente de voz o potenciar el empleo de la herramienta por parte de los profesionales sanitarios, no habituados por el momento al uso de SC en el ámbito laboral.

Antidotos_bot introduce el concepto de IA en el trabajo de prescripción y validación del tratamiento de intoxicaciones, facilitando el acceso a la información contenida en la GAA a través de una plataforma de mensajería instantánea mediante preguntas dirigidas por el usuario.

Financiación

Desarrollo del simulador conversacional financiado por la Fundación Profesor Novoa Santos.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La novedad en esta herramienta es el acceso mediante preguntas dirigidas a información actualizada y fiable sobre antídotos a través de Telegram[®].

Antidotos_bot permite la optimización de recursos y podría contribuir a la disminución de errores de medicación en el tratamiento de intoxicaciones.

2. European Commission. Joint Research Centre. Artificial intelligence in medicine and healthcare: applications, availability and societal impact [Internet]. Bruselas: Publications Office; 2020 [consultado 22/10/2020]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2760/047666>

3. Caballero-Villarraso JC, Tabares AR, Gavilán-León FJ, Baena-García M, Díaz-Vegas FJ. Aplicación de algoritmos genéticos y sistemas expertos en medicina asistencial. Aplicaciones clínicas de la inteligencia artificial [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2009 [consultado 30/11/2020]. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_2009-6_Algoritmos_geneticos.pdf
4. Safi Z, Abd-Alrazaq A, Khalifa M, Househ M. Technical Aspects of Developing Chatbots for Medical Applications: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(12): e19127. DOI: 10.2196/19127
5. Tudor Car L, Dhinakaran DA, Kyaw BM, Kowatsch T, Joty S, Theng YL, *et al*. Conversational Agents in Health Care: Scoping Review and Conceptual Analysis. *J Med Internet Res*. 2020;22(8): e17158. DOI: 10.2196/17158
6. Crutzen R, Peters GJY, Portugal SD, Fisser EM, Grolleman JJ. An artificially intelligent chat agent that answers adolescents' questions related to sex, drugs, and alcohol: an exploratory study. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2011;48(5):514-9. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2010.09.002
7. García Queiruga M, Porta Sánchez Á. Guía de administración de antidotos. 2.ª ed. A Coruña: Xunta de Galicia; 2018. 91 p.
8. Greene A, Greene CC, Greene C. Artificial intelligence, chatbots, and the future of medicine. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):481-2. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30142-1
9. Martínez-Miranda J, Martínez A, Ramos R, Aguilar H, Jiménez L, Arias H, *et al*. Assessment of users' acceptability of a mobile-based embodied conversational agent for the prevention and detection of suicidal behaviour. *J Med Syst*. 2019;43(8):246.
10. Nadarzynski T, Miles O, Cowie A, Ridge D. Acceptability of artificial intelligence (AI)-led chatbot services in healthcare: A mixed-methods study. *Digit Health*. 2019;5: 2055207619871808. DOI: 10.1177/2055207619871808
11. MSD Salute BOT [Internet] [consultado 25/10/2020]. Disponible en: <https://www.msdsalute.it/risorse-professionali/notizie-detail.html?code=tcm:5392-831369#>
12. Babylon US. Babylon Health [Internet]. Babylon Inc; 2020 [consultado 05/10/2020]. Disponible en: <https://www.babylonhealth.com/us>
13. Ávila-Tomás JF, Olano-Espinosa E, Minué-Lorenzo C, Martínez-Suberbiola FJ, Matilla-Pardo B, Serrano-Serrano ME, *et al*. Effectiveness of a chat-bot for the adult population to quit smoking: protocol of a pragmatic clinical trial in primary care [Dejal@]. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):249. DOI: 10.1186/s12911-019-0972-z
14. Inkster B, Sarda S, Subramanian V. An Empathy-Driven, Conversational Artificial Intelligence Agent (Wysa) for Digital Mental Well-Being: Real-World Data Evaluation Mixed-Methods Study. *JMIR MHealth UHealth*. 2018;6(11): e12106. DOI: 10.2196/12106
15. Panel de Hogares CNMC sobre Usos de Internet, Audiovisual y OTT del I semestre de 2019 [Internet]. Madrid: Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia; 2019 [consultado 30/01/2021]. Disponible en: <http://data.cnmc.es/datagraph/>



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática

Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review

María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia). España.

Autor para correspondencia

María Sáez Garrido
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca
Ctra. Cartagena, s/n
30120 El Palmar (Murcia). España.

Correo electrónico:
mariasaez_15@hotmail.com

Recibido el 27 de diciembre de 2020;
aceptado el 15 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11627

Cómo citar este trabajo

Sáez-Garrido M, Espuny-Miró A, Ruiz-Gómez A, Díaz-Carrasco MS. Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática. Farm Hosp. 2021;45(4):184-92.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica sistemática, los estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los objetivos secundarios son describir la prevalencia de dichas interacciones y extraer información de interacciones fármaco-fármaco concretas.

Método: Búsquedas en PubMed con los términos "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning" y "conditioning regimen" y en Embase "drug interaction", "stem cell transplantation" y "transplantation conditioning", seleccionando aquellos resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión. Se priorizaron estudios en humanos, en idiomas inglés y español, entre enero de 2000 y noviembre de 2020.

Resultados: La revisión identificó dos grupos de estudios (epidemiológicos y de análisis de interacciones entre fármacos concretos). Los 10 estudios epidemiológicos mostraron una prevalencia de interacciones entre el 60% y el 100%, la base de datos más utilizada fue Micromedex®, el mecanismo farmacocinético y los fármacos más implicados fueron los antifúngicos azólicos, con resultados muy heterogéneos. Los 52 estudios de interacciones entre

Abstract

Objective: The present paper provides a systematic review aimed at identifying studies on pharmacological interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Secondary objectives include a characterization of the prevalence of such interactions and an investigation of their specific characteristics.

Method: A search was performed of the terms "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning", and "conditioning regimen" in the PubMed database, and of the terms "drug interaction", "stem cell transplantation", and "transplantation conditioning" in the Embase database. Only results directly related to the objective of the review were selected. Studies in humans published between January 2000 and November 2020, written in English or Spanish, were prioritized.

Results: The review identified two groups of studies: epidemiological studies and studies analyzing interactions between specific drugs. The 10 epidemiological studies selected, which showed a prevalence of interactions between 60 and 100%, mainly used the Micromedex® database, focused on pharmacokinetic interactions involving azole antifungals.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Interacción fármaco-fármaco;
Trasplante de progenitores hematopoyéticos;
Régimen acondicionamiento; Acondicionamiento pretrasplante;
Etapa temprana postrasplante; Trasplante médula ósea;
Revisión sistemática.

KEYWORDS

Drug interactions; Drug-drug interactions;
Hematopoietic stem cell transplantation; Conditioning regimen;
Transplantation conditioning; Early post-transplant stage;
Bone marrow transplantation; Systematic review.



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.

fármacos fueron casi todos farmacocinéticos y se centraron fundamentalmente en las interacciones de antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Algunos estudios describieron la posible relación entre interacciones y reacciones adversas concretas o muertes por efectos adversos.

Conclusiones: La prevalencia de interacciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos es elevada, siendo los resultados heterogéneos, tanto en prevalencia como en el perfil de las interacciones. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y en las bases de datos utilizadas. Entre los factores relacionados con el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas destaca el elevado número de fármacos administrados. Los estudios que evalúan las interacciones fármaco-fármaco son casi todos farmacocinéticos y se centran mayoritariamente en antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener resultados que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, investigar en mayor profundidad las interacciones de mecanismo farmacodinámico, las interacciones entre otros fármacos de uso frecuente en el trasplante y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

Introducción

El objetivo del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), en indicaciones malignas, es regenerar la función medular, tras haberla suprimido al someter al paciente previamente a un régimen de acondicionamiento, y/o aportar un mecanismo antitumoral por el efecto del injerto contra el tumor^{1,2}. Después del acondicionamiento, se pueden producir diversas complicaciones³ por lo que los pacientes requieren el uso de una gran cantidad de medicamentos, lo que aumenta las posibilidades de interacciones farmacológicas (IF). Las IF más preocupantes son las que resultan perjudiciales y, en consecuencia, debemos identificarlas, prevenirlas y resolverlas para evitar sus efectos adversos sobre los pacientes^{4,5}.

Los pacientes sometidos a TPH son tratados con unos regímenes farmacológicos muy complejos, cuya combinación puede dar lugar a múltiples IF, lo que puede incrementar el riesgo de efectos adversos o reducir la efectividad del tratamiento. De hecho, algunos autores han descrito reacciones adversas graves, como rabdomiólisis^{6,7}, e incluso complicaciones mortales asociadas con IF en el contexto de TPH⁸. Otros factores que pueden contribuir a aumentar las IF son el número de fármacos administrados, la duración de la estancia en el hospital y el tipo de procedimiento al que se somete el paciente. Además, estos pacientes pueden presentar comorbilidades asociadas, incluyendo disfunción renal y hepática, deficiente estado nutricional y disminución de la unión a proteínas, lo que amplía el riesgo de IF clínicamente relevantes^{9,11}.

El objetivo primario de este trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica sistemática, los estudios sobre IF en pacientes sometidos a TPH. Los objetivos secundarios son describir la prevalencia de dichas IF y extraer información de interacciones fármaco-fármaco concretas.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica estructurada, en las bases de datos PubMed y Embase, buscando identificar todos los artículos originales relacionados con las IF en pacientes sometidos a TPH, siguiendo la metodología PRISMA. Se incluyeron en el análisis artículos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, casos clínicos o series de casos originales y cartas al editor. Los criterios de inclusión fueron artículos originales con resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión, publicados en inglés o español, entre el 1 de enero de 2000 y el 27 de noviembre de 2020. Los criterios de exclusión fueron publicaciones sobre IF no relacionadas con el TPH, publicaciones no relacionadas con IF, estudios no originales y los trabajos publicados solo en forma de comunicación a congreso.

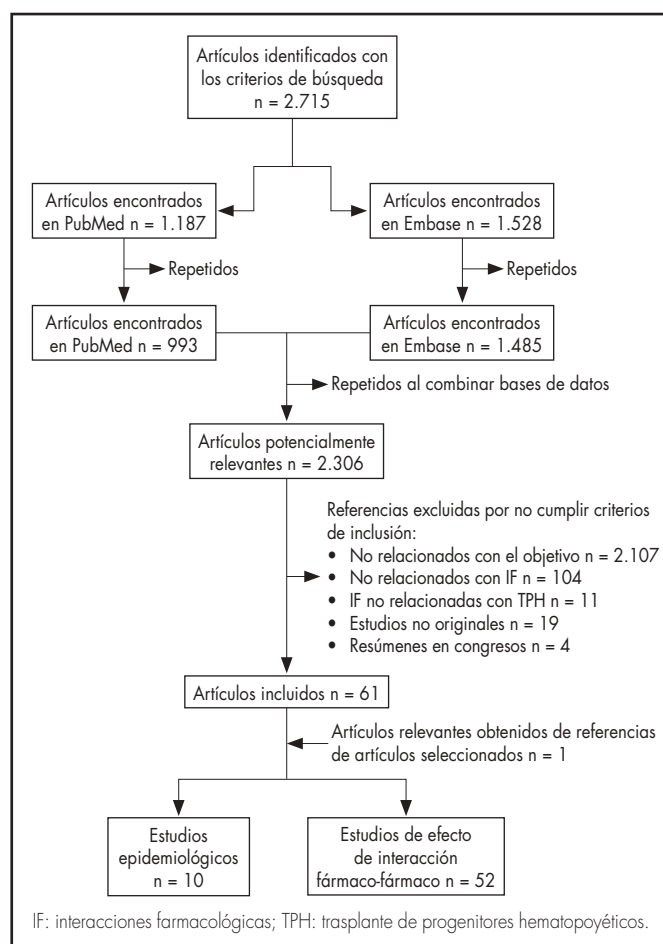
Los términos de búsqueda para "all fields" fueron: "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning" y "conditioning regimen" para la base de datos PubMed; y "drug interaction", "stem cell transplantation" y "transplantation conditioning" para la base de datos Embase, combinados con los operadores booleanos "OR" y "AND". Las publicaciones adicionales se obtuvieron de referencias relevantes, a criterio de los autores, incluidas en los artículos seleccionados inicialmente. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de selección de los artículos.

Los datos relevantes de cada publicación fueron extraídos por un autor y comprobados independientemente por otro de los autores, mientras que

Results were highly heterogeneous. Of the 52 drug interaction studies reviewed, the majority were pharmacokinetic and focused primarily on the interactions ofazole antifungals with calcineurin inhibitors. Some studies described the possible relationship between the interactions and specific adverse reactions or deaths from adverse events.

Conclusions: The prevalence of drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation is high, with heterogeneous results both in terms of prevalence and of the profile of the interactions resulting from the use of disparate study designs and databases. The most common factor associated with drug-drug interactions was the number of drugs administered. Studies evaluating drug-drug interactions are mostly pharmacokinetic and focus mainly onazole antifungals and calcineurin inhibitors. It would be important to unify the criteria followed in epidemiological studies to obtain results that may help establish risk reduction strategies and conduct a more in-depth investigation into the pharmacodynamic mechanisms involved and into the interactions between other drugs frequently used in patients undergoing transplantation, including those recently introduced in our therapeutic arsenal.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios.



las discrepancias entre ambos fueron resueltas por un tercer investigador. La selección de las publicaciones pasaba un filtro inicial en el que se revisaba el título y el resumen, posteriormente se revisaba el texto completo para verificar que respondía al objetivo del estudio. En caso de información redundante, se seleccionaron los artículos más actualizados, claros y amplios.

Se recogieron y analizaron las características epidemiológicas de los estudios: tipo de estudio, base de datos utilizada, prevalencia y frecuencia de IF, número de IF totales, número de IF por paciente, IF más frecuentes, el mecanismo de acción, la severidad, los factores de riesgo y los fármacos implicados con mayor frecuencia, así como el efecto de la IF identificado en los estudios fármaco-fármaco.

Resultados

Se obtuvieron 2.715 títulos (PubMed 1.187 registros y Embase 1.528 registros). Después de eliminar los duplicados, los que por su título y resumen no tenían relación con el objetivo y los que eran resúmenes de congresos, se obtuvieron

62 registros que cumplían con los criterios de inclusión. De éstos, 10 artículos se clasificaron como epidemiológicos y 52 como estudios de análisis de los efectos de las interacciones fármaco-fármaco. Las tablas 1 y 2 recogen las características, objetivos y principales hallazgos de los estudios incluidos.

Tabla 1. Resumen de los estudios epidemiológicos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Base de datos utilizada	Objetivos	Hallazgos o resultados principales
Valverde <i>et al.</i> 2018 ⁹	Estudio observacional retrospectivo de cohortes, Brasil	53	Micromedex®	Prevalencia de IF entre agentes antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores en el acondicionamiento.	Prevalencia 69,8%. 97,3% síntomas posiblemente relacionados con IF. IF más grave: ciclofosfamida-ciclosporina.
Hadjibabaie <i>et al.</i> 2013 ¹²	Estudio transversal, Irán	83	Lexi-Interact On-Desktop software®	Frecuencia y perfil de IF. Factores de riesgo para IF.	Prevalencia 62,88%. 185 IF. IF farmacocinéticas 69,73%. IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (27,27%). Factor asociado a riesgo de IF: n.º fármacos.
Fernández de Palencia <i>et al.</i> 2017 ¹³	Estudio observacional prospectivo descriptivo, España	58	Micromedex® y Drug-Interaction Facts®	Prevalencia de IF clínicamente relevantes, IF más frecuentes y factores de riesgo asociados de los pacientes ingresados en hospitalización de la unidad de hematología.	Prevalencia 74,1% (Micromedex®) y 56,8% (Drug-Interaction Facts®). 2.061 IF en 317 tratamientos de 58 pacientes (73 tratamientos de 10 pacientes fueron de TPH). Fármacos más frecuentes implicados: antifúngicos azólicos, inmunosupresores, antieméticos, antidepresivos, antiácidos y corticoides. Factor de riesgo asociado con IF: mayor n.º de fármacos no antineoplásicos.
Gholamnezhad <i>et al.</i> 2014 ¹⁴	Estudio observacional retrospectivo, Irán	384	Lexi-Interact On-Desktop	Patrón y factores asociados a las IF potenciales graves y moderadas en las etapas previas e inmediatas después del TPH.	Prevalencia 100%. 13.600 IF. Mediana IF/paciente: 41. 100% pacientes ≥ 1 IF, 81,8% IF gravedad moderada, 54,3% IF farmacocinéticas, IF más frecuente: cotrimoxazol-fluconazol (95,3%). 61,5% IF causadas por fármacos relacionados con TPH. Factores de riesgo asociados a IF: tipo de TPH y n.º fármacos administrados.
Egger <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	Estudio observacional retrospectivo, Suiza	36	Drug-Reax®	Prevalencia y frecuencia de IF potenciales de antifúngicos.	Prevalencia 86,11%. 57 IF en 31 pacientes, IF más frecuente: voriconazol-ciclosporina (20 pacientes).
Guastaldi y Secoli. 2011 ¹⁶	Estudio prospectivo transversal, Brasil	70	Drug Interactions Facts® y Drug Interactions Handbook®	Prevalencia de IF potenciales de los antimicrobianos utilizados (frecuencia y gravedad), factores asociados a las IF.	Prevalencia 71,4%. 13 IF en 50% pacientes (fluconazol 53,8%, ciprofloxacino 30,8% y cotrimoxazol 15,4%). IF gravedad moderada 92,3%, de inicio tardío 61,5% y con necesidad de monitorizar la terapia 76,9%. Factores asociados al riesgo de IF: ≥ 4 fármacos, edad 40-49 años y sexo masculino.
Jaklic <i>et al.</i> 2013 ¹⁷	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	84	University of Washington Drug Interaction Database, Stockley's Drug Interactions, Lexicomp™, Micromedex®, Drugs.com	Prevalencia de IF de ácido micofenólico en los primeros 21 días post-TPH.	Prevalencia 87%. 135 IF. 87% pacientes ≥ 1 IF. 5,9% fármacos ≥ 1 IF. Mediana IF/paciente 2 (0-4). 10 IF ↓AUC y 1 IF ↑AUC del ácido micofenólico. IF más frecuentes implicaron: ciclosporina (n = 58), omeprazol (n = 28) y pantoprazol (n = 20). Mayoría de IF relacionadas con medicación específica de TPH.
Sánchez <i>et al.</i> 2019 ¹⁸	Estudio observacional retrospectivo, Francia	31	Theriaque®	Prevalencia y densidad de IF, y evolución de la función renal.	Prevalencia 25,6%. 795 IF (66 farmacocinéticas y 729 farmacodinámicas). IF contraindicadas: raras y farmacocinéticas. Media IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 7. Media días de IF relacionadas con nefrotoxicidad/paciente: 77. ↓TFG se correlacionó con el n.º días de posibles IF nefrotóxicas.
Guastaldi <i>et al.</i> 2011 ¹⁹	Estudio transversal, Brasil	70	Drug-Reax®	Prevalencia de posibles IF en el momento de la preinfusión (día -1) y descripción de IF (frecuencia y gravedad).	Prevalencia 60,0%. 128 IF (85,9% gravedad moderada, 52,3% farmacocinéticas, 82,8% de inicio tardío). 60% pacientes ≥ 1 IF, 21,4% pacientes ≥ 1 IF grave. IF graves más frecuentes: fluconazol-cotrimoxazol, diazepam-fentanilo, fluconazol-levofloxacino y fluconazol-fentanilo.
Trevisan <i>et al.</i> 2015 ²⁰	Estudio transversal, Brasil	40	Drug-Reax®	Prevalencia de IF el día de la infusión de células madre hematopoyéticas (día 0).	Prevalencia 82,5%. 80,9% IF graves. 61,9% IF de tiempo de inicio no clasificado. 52,4% IF con evidencia científica buena o excelente.

AUC: área bajo la curva; IF: interacción farmacológica; TFG: tasa de filtrado glomerular; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 2. Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Cool y Gulbis. 2013 ⁶	Caso clínico, Estados Unidos	1	Rabdomiólisis secundaria a simvastatina sospechando de IF de ésta con voriconazol.
Vives <i>et al.</i> 2008 ⁷	Carta al editor (caso clínico), España	1	El uso concomitante de simvastatina, ciclosporina A y risperidona dio lugar a rabdomiólisis e insuficiencia renal.
Yang <i>et al.</i> 2013 ⁸	Estudio observacional retrospectivo, China	104	Itraconazol y voriconazol aumentan las concentraciones de ciclosporina A.
Leather <i>et al.</i> 2006 ²¹	Estudio observacional prospectivo, Estados Unidos	17	Itraconazol aumenta las concentraciones de tacrólimus y ciclosporina A. No hay correlación entre concentraciones de itraconazol y concentraciones de tacrólimus o ciclosporina A. Son necesarias reducciones de dosis de tacrólimus y ciclosporina A entre el 50-100% cuando se inicia itraconazol.
Kawazoe <i>et al.</i> 2006 ²²	Serie de casos retrospectiva, Japón	3	La concentración de tacrólimus en sangre aumentó 4,5 veces después de cambiar de fluconazol a voriconazol, lo que requirió una reducción de dosis de tacrólimus de un 20%.
Mihara <i>et al.</i> 2008 ²³	Estudio observacional retrospectivo, Japón	53	El cambio de vía de administración de fluconazol de intravenosa a oral aumentó significativamente los niveles de ciclosporina A y tacrólimus.
Mori <i>et al.</i> 2009 ²⁴	Estudio observacional retrospectivo, Japón	10	Itraconazol vía oral aumenta las concentraciones de los inhibidores de calcineurina. El aumento del nivel plasmático de itraconazol se correlacionó significativamente con el aumento en las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina.
Nara <i>et al.</i> 2010 ²⁵	Carta al editor (caso clínico), Japón	1	Itraconazol inhibe metabolismo de tacrólimus a través del CYP3A4.
Mori <i>et al.</i> 2012 ²⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	25	La concentración de tacrólimus aumentó significativamente al administrarse con voriconazol oral. La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó con el aumento de la concentración de tacrólimus.
Kikuchi <i>et al.</i> 2012 ²⁷	Estudio observacional retrospectivo, Japón	20	IF entre voriconazol y ciclosporina. Voriconazol aumentó significativamente la concentración de ciclosporina al administrarse concomitantemente. La concentración plasmática de voriconazol no se correlacionó significativamente con el aumento de las concentraciones de ciclosporina.
Nara <i>et al.</i> 2013 ²⁸	Estudio observacional prospectivo, Japón	16	Itraconazol aumentó las concentraciones de ciclosporina A y tacrólimus. La magnitud de la IF entre tacrólimus oral e itraconazol fue significativamente mayor que entre la ciclosporina oral e itraconazol.
Iwamoto <i>et al.</i> 2015 ²⁹	Estudio prospectivo de cohortes, Japón	21	Voriconazol aumentó significativamente la concentración de tacrólimus. La variabilidad de la concentración en sangre de tacrólimus intravenoso podría explicarse por la variación genética de CYP3A5. La magnitud de la interacción hepática entre tacrólimus y voriconazol se ve afectada por el polimorfismo genético de los genes CYP3A5 y CYP2C19.
El-Asmar <i>et al.</i> 2015 ³⁰	Caso clínico, Estados Unidos	1	Cotrimoxazol vía tópica aumenta los niveles de sirólimus y tacrólimus.
Masoumi <i>et al.</i> 2017 ³¹	Estudio prospectivo de cohortes, Irán	29	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente después del inicio de voriconazol, tanto en vía oral como intravenosa sin diferencias estadísticamente significativas. Hubo una correlación significativa entre la concentración plasmática de voriconazol y el porcentaje de incremento de la concentración de ciclosporina.
Valenzuela <i>et al.</i> 2017 ³²	Estudio observacional retrospectivo, Chile	7	Voriconazol aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A.
Kieu <i>et al.</i> 2018 ³³	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	30	Isavuconazol aumenta moderadamente las concentraciones de tacrólimus y sirólimus.
Collins <i>et al.</i> 2019 ³⁴	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	79	Los pacientes que no recibieron una reducción empírica de la dosis de posaconazol tardaron más tiempo ($p < 0,05$) en conseguir una concentración terapéutica de tacrólimus, la tasa de niveles supratrapéuticos fue más alta ($p < 0,001$) que los que recibieron una reducción empírica de la dosis.
Mimura <i>et al.</i> 2019 ³⁵	Estudio observacional retrospectivo, Japón	52	Voriconazol aumentó el nivel sérico de tacrólimus más marcadamente que fluconazol, después de cambiar el tacrólimus de vía intravenosa a vía oral de liberación prolongada.
Utano <i>et al.</i> 2020 ³⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	38	Los pacientes con voriconazol mostraron una concentración de tacrólimus más alta independientemente de la vía de administración, aunque el aumento fue mayor cuando se administró tacrólimus vía oral.
Marty <i>et al.</i> 2006 ³⁷	Serie de casos, Estados Unidos	11	Voriconazol y sirólimus pueden coadministrarse de manera segura si hay una reducción empírica inicial de la dosis de sirólimus del 90%.
Said <i>et al.</i> 2006 ³⁸	Caso clínico, Estados Unidos	1	Itraconazol aumentó las concentraciones de sirólimus, pudiendo relacionarse esta IF con la causa de la muerte del paciente (infección por adenovirus diseminado que condujo a un fallo multiorgánico terminal).

Tabla 2 (cont.). Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Kubiak <i>et al.</i> 2012 ³⁹	Serie de casos, Estados Unidos	15	El uso simultáneo de posaconazol y sirólimus es seguro con una reducción empírica de la dosis de sirólimus del 33% al 50%.
Ceberio <i>et al.</i> 2015 ⁴⁰	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	67	La administración conjunta de sirólimus y voriconazol es segura y bien tolerada si se reduce empíricamente la dosis de sirólimus un 90%.
Greco <i>et al.</i> 2016 ⁴¹	Estudio observacional retrospectivo, Italia	49	Fue necesaria una reducción de la dosis diaria de sirólimus del 55-70% en 19 de estos pacientes después de la introducción de posaconazol. A pesar de la reducción, 1/3 de los pacientes experimentaron elevación de los niveles séricos de sirólimus en la primera semana de coadministración.
Nwaroh <i>et al.</i> 2018 ⁴²	Serie de casos, Canadá	3	La interrupción de fluconazol originó una reducción marcada en los niveles mínimos de sirólimus, requiriendo un aumento > 200% en su dosis para alcanzar niveles terapéuticos.
Marr <i>et al.</i> 2004 ⁴³	Ensayo aleatorizado comparativo, Estados Unidos	105	Los pacientes que recibieron fluconazol tuvieron una mayor exposición a ciclofosfamida y a des-cloro-etil-ciclofosfamida, mientras que los que recibieron itraconazol tuvieron una mayor exposición a 4-hidroxi-ciclofosfamida y a 4-keto-ciclofosfamida, metabolitos más tóxicos.
Miura <i>et al.</i> 2011 ⁴⁴	Caso clínico, Japón	1	La concentración de S-warfarina aumentó 7,3 veces al administrarse concomitantemente con itraconazol oral.
Fakih <i>et al.</i> 2012 ⁴⁵	Carta al editor (series de casos), Estados Unidos	5	Las concentraciones sistémicas de budesonida pueden aumentar con la administración concomitante de un azol.
Yasu <i>et al.</i> 2016 ⁴⁶	Estudio observacional retrospectivo, Japón	59	Niveles mínimos de voriconazol fueron significativamente más altos en pacientes en tratamiento concomitante con lansoprazol en comparación con rabeprazol.
Furrer <i>et al.</i> 2002 ⁴⁷	Estudio observacional retrospectivo comparativo, Suiza	84	La administración concomitante de anfotericina B y ciclosporina A conduce a un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo, pero clínicamente tolerable.
Nagamura <i>et al.</i> 2003 ⁴⁸	Estudio observacional retrospectivo, Japón	103	Ciclofosfamida puede reducir las concentraciones séricas de ciclosporina A durante al menos dos semanas después del acondicionamiento.
Ibrahim <i>et al.</i> 2008 ⁴⁹	Estudio observacional retrospectivo, Estados Unidos	26	Aprepitant produjo un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones séricas de tacrólimus al administrarse simultáneamente, pero no se vio reflejado clínicamente gracias a la monitorización farmacocinética.
Shayani <i>et al.</i> 2012 ⁵⁰	Serie de casos, Estados Unidos	85	La combinación de sirólimus y aprepitant conduce a un aumento doble en los niveles de sirólimus, debido a que ambos son sustratos para CYP3A4, lo que no ocurre con la combinación de tacrólimus y aprepitant.
Fukuoka <i>et al.</i> 2010 ⁵¹	Estudio observacional, Japón	6	La estabilidad en las concentraciones de tacrólimus con y sin tratamiento concomitante con micafungina dio lugar a la conclusión de que no había IF entre ambos.
Inoue <i>et al.</i> 2012 ⁵²	Estudio comparativo prospectivo, Japón	15	Micafungina a dosis de 150 mg/día es segura y no interactúa significativamente con ciclosporina.
Nishimoto <i>et al.</i> 2017 ⁵³	Estudio observacional retrospectivo, Japón	50	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente tras la administración conjunta con caspofungina. Sin embargo, no hubo diferencias en la concentración de tacrólimus.
Miceli <i>et al.</i> 2012 ⁵⁴	Carta al editor (caso clínico), Estados Unidos	1	Ritonavir aumenta las concentraciones séricas de tacrólimus al administrarse concomitantemente.
Bernard <i>et al.</i> 2014 ⁵⁵	Estudio observacional retrospectivo, Francia	51	Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina A aumentaron significativamente en pacientes tratados con nicardipino y amlodipino, mientras que se mantuvieron estables en pacientes tratados con lacidipino.
Bleyzac <i>et al.</i> 2014 ⁵⁶	Serie de casos, Francia	6	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente después de 3 a 7 días de tratamiento con imatinib.
Atiq <i>et al.</i> 2016 ⁵⁷	Estudio observacional retrospectivo, Países Bajos	16	La concentración de ciclosporina aumentó significativamente en todos los pacientes tras la administración concomitante con imatinib. El ajuste de dosis según niveles dio lugar a una disminución del 27% de la dosis de ciclosporina.
Kitazawa <i>et al.</i> 2017 ⁵⁸	Estudio observacional retrospectivo, Japón	6	Fentanilo disminuyó el aclaramiento de tacrólimus al administrarse concomitantemente. Se propuso que la dosis de tacrólimus se redujera un 40% cuando se usara en combinación con fentanilo.
Guo <i>et al.</i> 2019 ⁵⁹	Serie de casos, Japón	3	Letemovir inhibe el CYP3A4 y aumenta la concentración de tacrólimus de 1,5 a 2 veces, independientemente de la vía de administración.
Maples <i>et al.</i> 2020 ⁶⁰	Carta al editor, Estados Unidos	1	Letemovir en combinación con tacrólimus o ciclosporina se puede usar de forma segura. No se recomiendan ajustes de dosis de los inhibidores de calcineurina previos a la administración de letemovir.

Tabla 2 (cont.). Resumen de los estudios farmacocinéticos incluidos en la revisión

Referencia	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hallazgos principales
Mancini <i>et al.</i> 2020 ⁶¹	Caso clínico, Estados Unidos	1	Los niveles de ciclosporina aumentaron un 70% tras la administración concomitante con midostaurina. La dosis de ciclosporina se redujo finalmente un 40% para conseguir niveles terapéuticos.
Nilsson <i>et al.</i> 2003 ⁶²	Estudio observacional comparativo retrospectivo, Suecia	24	Metronidazol aumenta significativamente los niveles de busulfán, por lo que debe evitarse su uso simultáneo.
Chung <i>et al.</i> 2017 ⁶³	Caso clínico, Corea del Sur	1	Metronidazol reduce el aclaramiento de busulfán un 57% respecto al previo a la administración concomitante.
Sjoo <i>et al.</i> 2003 ⁶⁴	Estudio observacional retrospectivo, Suecia	10	N-acetilcisteína es segura y no altera el efecto mieloablativo del busulfán.
de Castro <i>et al.</i> 2013 ⁶⁵	Estudio observacional retrospectivo, Brasil	26	Los pacientes tratados con fludarabina deberían recibir dosis de busulfán un 30% más bajas que si no la llevaran.
Sweiss <i>et al.</i> 2019 ⁶⁶	Caso clínico, Estados Unidos	1	El aumento de citoquinas, común durante el tratamiento con blinatumomab, puede conducir a la supresión del CYP3A4, por el que se metaboliza el busulfán, reduciendo su aclaramiento.
Bubalo <i>et al.</i> 2012 ⁶⁷	Estudio aleatorizado doble ciego controlado por placebo, Estados Unidos	1	Aprepitant se absorbe bien y no autoinduce su metabolismo y no produce IF con ciclofosfamida o sus metabolitos.
Wasko <i>et al.</i> 2017 ⁶⁸	Caso clínico, Estados Unidos	1	Rifampicina disminuye las concentraciones de sirólimus.
Engle y Fair. 2017 ⁶⁹	Caso clínico, Estados Unidos	1	Mirabegron aumenta las concentraciones de sirólimus.

IF: interacción farmacológica.

Ocho de los 10 estudios epidemiológicos se centraban exclusivamente en pacientes sometidos a TPH, mientras que dos de ellos incluían también pacientes hematológicos en general^{12,13}. El estudio en el que se incluyeron más pacientes contó con 384¹⁴. Seis estudios analizaron las IF del total de fármacos administrados, dos estudios se centraron en IF asociadas al uso de antimicrobianos^{15,16}, uno en IF asociadas a antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunomoduladores⁹ y otro en IF asociadas al ácido micofenólico¹⁷. El estudio de Sánchez *et al.* analizó de forma separada aquellas IF que pudiesen afectar a la función renal y las relacionó con reducción en la tasa de filtración glomerular¹⁸.

La mayoría de los estudios informaban sobre la base de datos utilizada, la prevalencia de IF, los fármacos más comúnmente implicados en las IF y las combinaciones de fármacos que presentaban más IF y de mayor gravedad. La base de datos más utilizada fue Micromedex^{9,13,15,17}. El estudio que más IF totales obtuvo en su población fue el de Gholaminezhad *et al.*¹⁴, con 13.600 IF en 384 pacientes, mientras que el que menos IF detectó fue el de Guastaldi y Secoli⁶, con 13 IF en 35 pacientes.

En cuanto a la prevalencia de IF por paciente, ésta osciló entre el 60% descrito por Guastaldi *et al.*¹⁹, utilizando la base de datos Drug Reax[®], y el 100% en el estudio de Gholaminezhad *et al.*¹⁴, utilizando Lexi-Interact[®]. Fernández de Palencia *et al.*¹³, con una metodología distinta, describieron una prevalencia de IF por prescripción del 56,8%, utilizando Drug Interaction Facts[®] y un 74,1% con Micromedex[®], en población hematológica no exclusivamente en TPH.

El mecanismo de acción de las IF detectadas fue mayoritariamente farmacocinético^{12,14,19}, el inicio tardío^{16,19}, la severidad moderada^{14,16,19} o grave²⁰. El estudio de Sánchez *et al.*, sin embargo, indicó una prevalencia de IF farmacocinéticas diez veces menor que las IF farmacodinámicas¹⁸. Los antifúngicos azólicos se encontraron entre los fármacos más implicados en las IF en 6 de los 10 estudios epidemiológicos^{12,16,19}.

Entre los factores que se asociaron al riesgo de IF se describen el número de medicamentos^{12,14,16}, medicación concomitante no antineoplásica^{13,17} y la edad y el sexo masculino según el estudio de Guastaldi y Secoli⁶.

De los 52 estudios de análisis de los efectos de las interacciones fármaco-fármaco, la mayoría farmacocinéticos, 18 trataban de la IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina^{7,8,21-36}; 6 estudios de la IF entre antifúngicos azólicos y sirólimus³⁷⁻⁴²; 5 estudios de la IF entre antifúngicos azólicos y otros fármacos (ciclofosfamida⁴³, warfarina⁴⁴, budeso-

nida⁴⁵, simvastatina⁶, inhibidores de la bomba de protones⁴⁶); 15 estudios de la IF entre inhibidores de la calcineurina y otros fármacos (anfotericina B⁴⁷, ciclofosfamida⁴⁸, aprepitant^{49,50}, micafungina^{51,52}, caspofungina⁵³, ritonavir⁵⁴, bloqueadores de los canales de calcio⁵⁵, imatinib^{56,57}, fentanilo⁵⁸, letermovir^{59,60}, midostaurina⁶¹); 5 estudios sobre la IF de busulfán y otros fármacos (metronidazol^{62,63}, N-acetilcisteína⁶⁴, fludarabina⁶⁵, blinatumomab⁶⁶); un estudio sobre la IF entre aprepitant y ciclofosfamida⁶⁷, un estudio sobre la IF entre rifampicina, sirólimus y voriconazol⁶⁸ y otro estudio sobre la IF entre sirólimus y mirabegron⁶⁹. Los efectos principales de estas IF se recogen en la tabla 2.

Según el estudio de Yang *et al.*⁸, 10 pacientes sufrieron complicaciones mortales asociadas potencialmente con la IF entre ciclosporina A e itraconazol o voriconazol al experimentar niveles supratrapéuticos de ciclosporina. Seis pacientes desarrollaron enfermedad injerto contra receptor de grado I a III y finalmente murieron por síndrome de neumonía idiopática o por hemorragia alveolar; otros cuatro pacientes murieron por complicaciones neurológicas asociadas a ciclosporina A. Otros autores describen reacciones graves, en concreto rhabdomiólisis asociada a interacción entre azoles y estatinas^{6,7}.

Discusión

El presente trabajo ha recopilado los estudios publicados sobre las IF en pacientes sometidos a TPH en los últimos 20 años. Destacan en los resultados de la búsqueda bibliográfica dos grupos de estudios: los epidemiológicos y los que analizan el resultado de la IF entre dos fármacos o grupos de fármacos concretos.

Los estudios epidemiológicos sobre las IF en pacientes sometidos a TPH son escasos y están realizados con metodologías muy dispares que muestran unos resultados heterogéneos. Se puede destacar de ellos la elevada prevalencia de IF en esta población, en particular de IF consideradas potencialmente graves o contraindicadas, y la heterogeneidad de resultados asociada, entre otros motivos, al uso de diferentes bases de datos.

Diversos autores han puesto de manifiesto esta heterogeneidad^{70,71}, con diferencias relevantes en la prevalencia obtenida en una misma población al analizar con bases distintas. Por ejemplo, la diferente prevalencia descrita en pacientes hematológicos por Fernández de Palencia *et al.*¹³, del 56,8% usando Lexi Interaction Facts[®] y 74,1% usando Micromedex[®], se observa en

mayor grado en pacientes oncológicos⁷² (80% con Micromedex® y 30% con Drug Interaction Facts®) y en menor grado en pacientes oncohematológicos pediátricos⁷³ (44,7% con Micromedex® y 51,3% con Drug Interaction Facts®). Un análisis estadístico de la concordancia entre estas dos bases de datos, comparando las IF detectadas en 1.166 tratamientos, pone de manifiesto una concordancia débil en la capacidad de detección de la presencia de IF potenciales y nula en los grados de severidad y evidencia científica otorgados a la misma IF⁷¹. Esta heterogeneidad dificulta su uso para la toma de decisiones en la práctica asistencial.

Destacan, en los estudios epidemiológicos, las IF entre grupos de fármacos de uso habitual en el TPH y riesgo bien conocido, como inhibidores de calcineurina y azoles. Sin embargo, emergen otras IF relevantes y quizás menos conocidas por los prescriptores, como las asociadas a los fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodicepinas, mórficos, etc.), antieméticos, corticoides, inhibidores de la bomba de protones, anti-depresivos o antibióticos, descritas igualmente en estudios epidemiológicos en otros escenarios⁷⁴⁻⁷⁶.

El resto de los estudios, centrados mayoritariamente en una IF entre dos fármacos, destacan por focalizarse en el mecanismo de acción farmacocinético, no encontrando ninguno basado en IF farmacodinámicas. Los estudios farmacocinéticos tienen un patrón más similar a la hora de recoger la información.

La mayoría de los artículos publicados describen la IF entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina, que origina un aumento de las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina, al inhibir el metabolismo por el CYP3A4. Aunque, dependiendo del antifúngico y del inhibidor de calcineurina en cuestión, existen diferencias en cuanto a la potencia de la IF; por ejemplo, el aumento de las concentraciones séricas de los inhibidores de la calcineurina es aparentemente mayor con voriconazol que con fluconazol^{22,35}, mientras que la magnitud de la IF con itraconazol es significativamente mayor para tacrólimus que para ciclosporina²⁸. Varios estudios demuestran que las concentraciones de los azoles no se correlacionan con el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la calcineurina^{26,27}, aunque Masoumi *et al.* indican que sí existe dicha correlación³¹. Además, la vía de administración también desempeña un papel importante, ya que, por ejemplo, el fluconazol administrado por vía oral tiene un mayor impacto que por vía intravenosa en sus IF con los inhibidores intravenosos de la calcineurina²³, o el tacrólimus vía oral se ve más afectado por el uso concomitante de voriconazol³⁰. Cabe destacar que uno de los estudios identifica la implicación potencial de la IF entre ciclosporina y voriconazol o itraconazol en la muerte de diez pacientes que experimentaron niveles supratrapéuticos de ciclosporina: seis murieron por síndrome de neumonía idiopática o por hemorragia alveolar tras el desarrollo de enfermedad injerto contra receptor y cuatro por complicaciones neurológicas asociadas a ciclosporina A⁸.

Los antifúngicos azólicos están implicados en otra IF causada por su uso concomitante con sirolimus^{37,42}, provocando un aumento de las concentraciones séricas de éste y requiriendo una reducción empírica de la dosis antes de combinarlo con azoles. También en la IF con fármacos como ciclofosfamida, en la que es más seguro utilizar fluconazol que itraconazol, ya que fluconazol inhibe el CYP2C9, lo que produce menor formación del 4-hidroxi-ciclofosfamida, metabolito tóxico de la ciclofosfamida⁴³. Los azoles también aumentan las concentraciones séricas de warfarina⁴⁴, budesonida⁴⁵, simvastatina⁶ y lansoprazol⁴⁶.

Por su parte, los inhibidores de la calcineurina están implicados en un gran número de IF, además de las producidas con los azoles. Las concentraciones de tacrólimus y de ciclosporina no parecen estar influenciadas por la presencia de micafungina^{51,52}, tampoco la caspofungina influye en los niveles de tacrólimus; sin embargo, ésta parece aumentar las concen-

traciones séricas de ciclosporina⁵³. La ciclosporina, en combinación con anfotericina B, conduce a un empeoramiento de la función renal estadísticamente significativo, pero clínicamente tolerable si se realiza una infusión de 24 horas y una estricta reposición de sales⁴⁷. Además, la ciclosporina también se ha visto involucrada en IF con ciclofosfamida, la cual puede reducir sus concentraciones séricas⁴⁸.

La mayoría de los estudios coinciden en el efecto de las IF que se producen entre los inhibidores de la calcineurina y otros fármacos, como el imatinib, que aumenta las concentraciones de ciclosporina^{56,57}. Sin embargo, otros difieren; así, Shayani *et al.*⁵⁰, en su estudio con 85 pacientes, concluyen que aprepitant aumenta las concentraciones de sirolimus pero no las de tacrólimus; en cambio, Ibrahim *et al.*⁴⁹, con 26 pacientes en su estudio, sostienen que aprepitant sí aumenta las concentraciones de tacrólimus. Otro ejemplo lo encontramos en el estudio de Maples *et al.*⁶⁰, con 46 pacientes, que defiende que no es necesario realizar ajustes de dosis de los inhibidores de calcineurina previos a la administración de letermovir; en cambio, la serie de tres casos publicada por Guo *et al.*⁵⁹, sostiene que letermovir inhibe el CYP3A4 y aumenta las concentraciones de tacrólimus, aconsejando reducciones de dosis.

También cabe destacar estudios con varios fármacos de un mismo grupo terapéutico que muestran distinto perfil de IF. Así, Bernard *et al.*⁵⁵ concluyen que nicardipino y amlodipino aumentan las concentraciones séricas de ciclosporina, mientras que lacidipino no interacciona con ésta. Por último, cabe destacar dos estudios que demostraron que la administración concomitante de metronidazol⁶² y fludarabina⁶⁵ con busulfán aumenta las concentraciones séricas de éste.

Es muy relevante la publicación de casos clínicos que ponen de manifiesto consecuencias graves de algunas IF, como el presentado por Vives *et al.*, en 2008, que describe cómo el uso concomitante de simvastatina, ciclosporina A y risperidona dio lugar a rabdomiólisis e insuficiencia renal⁷. También aquellos que describen IF relevantes con fármacos de reciente introducción en el mercado, como es el caso publicado recientemente por Mancini *et al.*, que describe un aumento del 70% en los niveles séricos de ciclosporina A, por el uso concomitante con midostaurina⁶¹.

La principal limitación del presente estudio se deriva de la heterogeneidad de los estudios analizados y la ausencia de datos que cuantifiquen el impacto de las IF en los resultados clínicos de los pacientes.

En conclusión, la prevalencia de las IF en pacientes sometidos a TPH es alta en todos los estudios, siendo los resultados heterogéneos entre los diferentes autores, tanto en prevalencia como en el perfil de las IF. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y en las bases de datos utilizadas. Entre los factores relacionados con el riesgo de que se produzcan IF destaca el elevado número de fármacos administrados a los pacientes. Los estudios que evalúan las interacciones fármaco-fármaco son todos farmacocinéticos y se centran mayoritariamente en las IF producidas entre antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina, o bien estos dos grupos con otros fármacos. Sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener unos resultados más consistentes que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, e investigar las IF de mecanismo farmacodinámico, así como estudiar en mayor profundidad las IF entre otros fármacos de uso muy frecuente en los TPH y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Adelstein KE, Anderson JG, Taylor AG. Importance of meaning-making for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(2):E172-84. DOI: 10.1188/14.ONF.E172-E184
- Rifón JJ. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: *An Sist Sanit Navar [Internet]*. 2006 [consultado 01/04/2020]; p. 29. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=en&m=iso&lng=en
- Galgano L, Hutt D. HSCT: How does it work? En: Kenyon M, Babic A, editores. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2018 [consultado 01/04/2020]. p. 23-36. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50026-3_2
- Amariles P, Andrés Giraldo N, José Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clínica*. 2007;129(1):27-35. DOI: 10.1157/13106681

5. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(1):49-59. DOI: 10.1080/17425255.2019.1552256
6. Cool RM, Gulbis AM. Rhabdomyolysis after concomitant use of simvastatin and voriconazole in an allogeneic stem cell transplant patient. *J Pharm Technol [Internet].* 2013 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/875512251302900306>
7. Vives S, Baille M, Montané E, Ribera JM. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a la interacción de simvastatina, ciclosporina A y risperidona en un paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Med Clínica.* 2008;131(17):676. DOI: 10.1157/13128732
8. Yang T, Wu XM, Qiu HQ, Fu DH, Hu JD, Li J, *et al.* Adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population. *Clin Transplant.* 2013;27(2):255-60. DOI: 10.1111/ctr.12070
9. Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1105-11. DOI: 10.1177/1078155218775195
10. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989-1006. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.029
11. Manitspitikul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(5):404-11. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328322edcb2
12. Hadjibabaie M, Badri S, Ateei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(6):1619-27. DOI: 10.1007/s00280-013-2162-5
13. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug–drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2017;23(6):443-53. DOI: 10.1177/1078155216664201
14. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi MR, Radfar M, Karimzadeh I, *et al.* Pattern and associated factors of potential drug–drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* 2014;93(11):1913-22. DOI: 10.1007/s00277-014-2122-0
15. Egger SS, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, *et al.* Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(7):1197-203. DOI: 10.1038/bmt.2009.325
16. Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(4):960-7. DOI: 10.1590/s0104-11692011000400015
17. Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, Srorr ML, Sandmaier BM, Bemer MJ, *et al.* High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):711-7. DOI: 10.5414/CP201884
18. Sánchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(5):827-35. DOI: 10.1007/s00280-019-03791-9
19. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):1002-9. DOI: 10.1007/s11096-011-9574-2
20. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MHM. Prevalence and clinical significance of potential drug–drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(2):393-400. DOI: 10.1007/s00280-014-2657-8
21. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(3):325-34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.022
22. Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, Fukuoka N, Ohnishi H, Ishida T, *et al.* Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(12):2528-31. DOI: 10.1248/bpb.29.2528
23. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, *et al.* Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):89-91. DOI: 10.1007/s00228-007-0395-0
24. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 2009;90(1):103-7. DOI: 10.1007/s12185-009-0344-z
25. Nara M, Takahashi N, Miura M, Saitoh H, Kagaya H, Sawada K. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell transplant recipient with CYP3A5*3/*3. *Am J Hematol.* 2010;85(8):634-5. DOI: 10.1002/ajh.21759
26. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, *et al.* Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012;95(5):564-9. DOI: 10.1007/s12185-012-1057-2
27. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8. DOI: 10.1111/ctr.12016
28. Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, *et al.* Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1321-9. DOI: 10.1007/s00228-013-1471-2
29. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Gayle AA, Nobori T, *et al.* Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015;37(5):581-8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000182
30. El-Asmar J, González R, Bookout R, Mishra A, Kharfan-Dabaja MA. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(4):157-61. DOI: 10.1016/j.hemonc.2015.11.001
31. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):77-82. DOI: 10.4103/jrpp.jrpp_16_163
32. Valenzuela R, Torres JP, Salas C, Gajardo I, Palma J, Catalán P, *et al.* Evaluación de interacción medicamentosa de voriconazol-ciclosporina en pacientes pediátricos que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (2013-2014). *Rev Chil Infectol.* 2017;34(1):1-8. DOI: 10.4067/S0716-10182017000100002
33. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug–drug interaction study. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13007. DOI: 10.1111/tid.13007
34. Collins J, Shea K, Parsad S, Plach K, Lee P. The impact of initiating posaconazole on tacrolimus pharmacokinetics in allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract [Internet].* 2019 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219833440>
35. Mimura A, Yamaori S, Ikemura N, Katsuyama Y, Matsuzawa N, Ohmori S. Influence of azole antifungal drugs on blood tacrolimus levels after switching from intravenous tacrolimus to once-daily modified release tacrolimus in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(4):565-71. DOI: 10.1111/jcpt.12834
36. Utano T, Kato M, Osumi T, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, *et al.* Tacrolimus blood concentration increase depends on administration route when combined with voriconazole in pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13619. DOI: 10.1111/ptr.13619
37. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, *et al.* Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):552-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.12.032
38. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(2):289-95. DOI: 10.1592/phco.26.2.289
39. Kubiak DVW, Koo S, Hammond SP, Armand P, Baden LR, Antin JH, *et al.* Safety of posaconazole and sirolimus coadministration in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1462-5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.015
40. Ceberio I, Dai K, Devlin SM, Barke JN, Castro-Malaspina H, Goldberg JD, *et al.* Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):438-43. DOI: 10.1038/bmt.2014.286
41. Greco R, Barbanti MC, Lupo Stranghellini M, Giglio F, Morelli M, Messina C, *et al.* Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2016;51(7):1022-4. DOI: 10.1038/bmt.2016.112
42. Nwaroh E, Jupp J, Jadusingh E, Guilcher G. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):235-8. DOI: 10.1177/1078155217701293

43. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103(4):1557-9. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2512
44. Miura M, Takahashi N, Kanno S, Kato S, Nara M, Itoh M, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(21-22):2002-6. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.035
45. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, Carrum G, Kamble RT. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(10):1370-1. DOI: 10.1038/bmt.2012.17
46. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1845-51. DOI: 10.1007/s00277-016-2782-z
47. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imbof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphoterin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(23-24):316-20.
48. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2003;32(11):1051-8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704259
49. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2008;14(3):113-21. DOI: 10.1177/1078155208089846
50. Shayani S, Palmer JM, Stiller T, Chan H, Keuylia S, Parker P, et al. Aprepitant (Emed) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):291-3. DOI: 10.1038/bmt.2011.42
51. Fukuoka N, Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, et al. Micafungin does not influence the concentration of tacrolimus in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2725-30. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.04.030
52. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):831-7. DOI: 10.5414/CP201738
53. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2000-7. DOI: 10.1111/bcp.13303
54. Miceli M, Cronin S, Ayash L, Alangaden G, Chandrasekar PH. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1140-2. DOI: 10.1038/bmt.2011.230
55. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1580-4. DOI: 10.1177/1060028014550644
56. Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V, Bertrand Y, Goutelle S. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit*. 2014;36(6):724-9.
57. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM, Doorduijn JK, Koch BCP, Van Gelder T, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):719-23. DOI: 10.1007/s00228-016-2038-9
58. Kitazawa F, Fuchida SI, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Okano A, et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:575-80. DOI: 10.12659/aot.904505
59. Guo Y, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Takahashi N. Pharmacokinetics of tacrolimus coadministered with letermovir in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(3):411-2. DOI: 10.1002/cpdd.669
60. Maples KT, Maloy M, Devlin S, Lin A, DeRespiris L, Griffin M, et al. Lack of a significant pharmacokinetic interaction between letermovir and calcineurin inhibitors in allogeneic HCT recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0785-9>
61. Mancini R, LaMontagne L, Williams T, Kreisle W, Petersen F. Midostaurin and cyclosporine drug interaction: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):384-7. DOI: 10.1111/jcpt.13077
62. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):429-35. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703896
63. Chung H, Yu KS, Hong KT, Choi JY, Hong CR, Kang HJ, et al. A significant influence of metronidazole on the plasma voriconazole pharmacokinetics: a case report of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2017;39(3):208-10. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000395
64. Sjöf F, Aschan J, Barkholt L, Hassan Z, Ringdén O, Hassan M. N-acetylcysteine does not affect the pharmacokinetics or myelosuppressive effect of busulfan during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(4):349-54. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704143
65. De Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, Colturato VAR, Simões BP. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1205-11. DOI: 10.1002/jcph.130
66. Sweiss K, Quigley JG, Oh A, Lee J, Ye R, Rondelli D, et al. A novel drug interaction between busulfan and blinatumomab. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):226-8. DOI: 10.1177/1078155217729745
67. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):586-94. DOI: 10.1177/0091270011398243
68. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA. Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):75-9. DOI: 10.1177/1078155215624263
69. Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient: *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 [consultado 01/02/2020]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155217726161>
70. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):709-14. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x
71. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm*. 2016;18(2):90-7.
72. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1021-7. DOI: 10.1007/s11096-015-0195-z
73. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0011-1
74. Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. *Farm Hosp*. 2018;42(01):10-5. DOI: 10.7399/fh.10857
75. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(3):307-14. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.04.002
76. Stoll P, Kopitke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(3):475-84. DOI: 10.1007/s11096-015-0083-6



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review

Interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: revisión sistemática

María Sáez-Garrido, Alberto Espuny-Miró, Agustina Ruiz-Gómez, María Sacramento Díaz-Carrasco

Department of Pharmacy, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), Spain.

Author of correspondence

María Sáez Garrido
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca
Ctra. Cartagena, s/n
30120 El Palmar (Murcia), Spain.

Email:
mariasaez_15@hotmail.com

Received 27 December 2020;
Accepted 15 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11627

How to cite this paper

Sáez-Garrido M, Espuny-Miró A, Ruiz-Gómez A, Díaz-Carrasco MS. Drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review. *Farm Hosp.* 2021;45(4):184-92.

Abstract

Objective: The present paper provides a systematic review aimed at identifying studies on pharmacological interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Secondary objectives include a characterization of the prevalence of such interactions and an investigation of their specific characteristics.

Method: A search was performed of the terms "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning", and "conditioning regimen" in the PubMed database, and of the terms "drug interaction", "stem cell transplantation", and "transplantation conditioning" in the Embase database. Only results directly related to the objective of the review were selected. Studies in humans published between January 2000 and November 2020, written in English or Spanish, were prioritized.

Results: The review identified two groups of studies: epidemiological studies and studies analyzing interactions between specific drugs. The 10 epidemiological studies selected, which showed a prevalence of interactions between 60 and 100%, mainly used the Micromedex® database, focused on pharmacokinetic interactions involving azole antifungals.

KEYWORDS

Drug interactions; Drug-drug interactions;
Hematopoietic stem cell transplantation; Conditioning regimen;
Transplantation conditioning; Early post-transplant stage;
Bone marrow transplantation; Systematic review.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Interacción fármaco-fármaco;
Trasplante de progenitores hematopoyéticos;
Régimen acondicionamiento; Acondicionamiento pretrasplante;
Etapa temprana postrasplante; Trasplante médula ósea;
Revisión sistemática.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica sistemática, los estudios sobre interacciones farmacológicas en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los objetivos secundarios son describir la prevalencia de dichas interacciones y extraer información de interacciones fármaco-fármaco concretas.

Método: Búsquedas en PubMed con los términos "drug-drug interaction", "drug interaction", "stem cell transplant", "transplantation conditioning" y "conditioning regimen" y en Embase "drug interaction", "stem cell transplantation" y "transplantation conditioning", seleccionando aquellos resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión. Se priorizaron estudios en humanos, en idiomas inglés y español, entre enero de 2000 y noviembre de 2020.

Resultados: La revisión identificó dos grupos de estudios (epidemiológicos y de análisis de interacciones entre fármacos concretos). Los 10 estudios epidemiológicos mostraron una prevalencia de interacciones entre el 60% y el 100%, la base de datos más utilizada fue Micromedex®, el mecanismo farmacocinético y los fármacos más implicados fueron los antifúngicos azólicos, con resultados muy heterogéneos. Los 52 estudios de interacciones entre



Results were highly heterogeneous. Of the 52 drug interaction studies reviewed, the majority were pharmacokinetic and focused primarily on the interactions of azole antifungals with calcineurin inhibitors. Some studies described the possible relationship between the interactions and specific adverse reactions or deaths from adverse events.

Conclusions: The prevalence of drug-drug interactions in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation is high, with heterogeneous results both in terms of prevalence and of the profile of the interactions resulting from the use of disparate study designs and databases. The most common factor associated with drug-drug interactions was the number of drugs administered. Studies evaluating drug-drug interactions are mostly pharmacokinetic and focus mainly on azole antifungals and calcineurin inhibitors. It would be important to unify the criteria followed in epidemiological studies to obtain results that may help establish risk reduction strategies and conduct a more in-depth investigation into the pharmacodynamic mechanisms involved and into the interactions between other drugs frequently used in patients undergoing transplantation, including those recently introduced in our therapeutic arsenal.

Introduction

The purpose of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the context of malignant diseases is to regenerate bone marrow function, often compromised by prior conditioning regimens, and/or to trigger a graft versus tumor effect^{1,2}. Conditioning regimens may result in significant complications³, which tend to increase the patients' drug intake and the potential for drug-drug interactions (DDIs). The most worrisome DDIs are those that have a negative effect on the patient. As such, these DDIs must be identified, prevented and resolved^{4,5}.

Patients undergoing HSCT are usually treated with complex pharmacological regimens, which may lead to multiple DDIs, increasing the risk of adverse events or reducing therapeutic effectiveness. In fact, several authors have reported severe adverse events such as rhabdomyolysis^{6,7} and even life-threatening complications in the context of HSCT⁸. Other factors that may contribute to increasing the risk of DDIs include the number of drugs administered, the length of hospital stay and the type of procedure performed. Moreover, these patients present with associated comorbidities including renal and hepatic dysfunction, an impaired nutritional status and protein-binding displacement, which increases the risk of clinically significant DDIs⁹⁻¹¹.

The main purpose of this article was to carry out a systematic literature review to identify studies on DDIs occurring in patients undergoing HSCT. Secondary goals included a description of the prevalence of such DDIs and the collection of data on specific DDIs.

Methods

A structured literature review was carried out using PubMed and Embase. The goal was to identify as many original articles as possible dealing with DDIs in patients undergoing HSCT following the PRISMA methodology. The analysis included clinical trials, observational studies, case reports or original case series, and letters to the editor. To be included, studies had to report results directly associated with the purpose of the review, they had to have been written in either English or Spanish, and their publication date had to be comprised between 1 January 2000 and 27 November 2020. Publications not related to DDIs and those related to DDIs but not to HSCT, as well as articles published only as oral papers for submission to a conference, were excluded from the analysis.

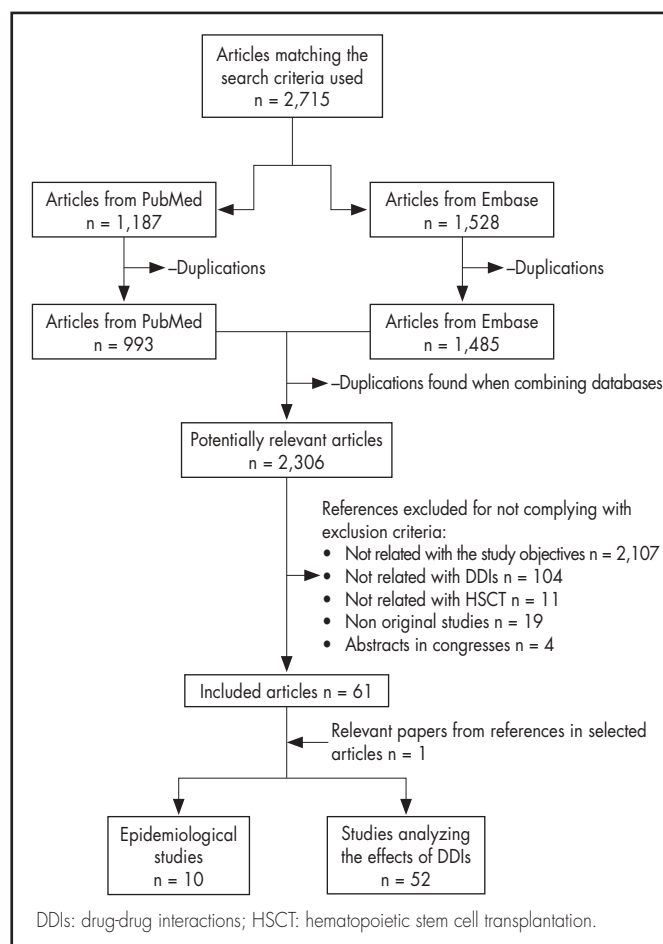
Search terms for *all fields* were: *drug-drug interaction, drug interaction, stem cell transplant, transplantation conditioning and conditioning regimen* for PubMed; and *drug interaction, stem cell transplantation and transplantation conditioning* for Embase, combined with Boolean operators *or* and *and*. Additional publications cited in the selected articles were also included in the search given their significance in the authors' opinion. Figure 1 shows the process followed to select the articles included in the search.

The most relevant data in each publication was extracted by one of the authors and independently checked by another author. Any discrepancies were resolved by a third investigator. The selected publications were then

fármacos fueron casi todos farmacocinéticos y se centraron fundamentalmente en las interacciones de antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Algunos estudios describieron la posible relación entre interacciones y reacciones adversas concretas o muertes por efectos adversos.

Conclusiones: La prevalencia de interacciones en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos es elevada, siendo los resultados heterogéneos, tanto en prevalencia como en el perfil de las interacciones. En ello repercuten las diferencias en los diseños de los estudios y en las bases de datos utilizadas. Entre los factores relacionados con el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas destaca el elevado número de fármacos administrados. Los estudios que evalúan las interacciones fármaco-fármaco son casi todos farmacocinéticos y se centran mayoritariamente en antifúngicos azólicos e inhibidores de la calcineurina. Sería importante unificar los criterios de los estudios epidemiológicos para obtener resultados que ayuden a establecer estrategias de reducción de riesgo, investigar en mayor profundidad las interacciones de mecanismo farmacodinámico, las interacciones entre otros fármacos de uso frecuente en el trasplante y en aquellos de introducción reciente en el arsenal terapéutico.

Figure 1. Article selection process.



run through an initial filter where the title, abstract and main text of the articles were screened to ensure that they were in line with the purpose of the present study. When the same information was repeated, the most-up-to-date, clear and comprehensive study was selected.

The epidemiological features of all the studies were duly analyzed and recorded. Such features included: study type; database used; rate and prevalence of DDIs; overall number of DDIs; number of DDIs per patient; most usual DDIs; mechanism of action; severity; risk factors; and most commonly involved drugs; as well as the DDI effect observed in drug-to-drug studies.

Results

The literature search resulted in 2,715 records (1,187 for PubMed and 1,528 for Embase). After removal of duplications, of articles whose title or abstract were unrelated to the purpose of this study, and of publications sum-

marizing conference presentations, a total of 62 records were obtained that met the inclusion criteria. Ten of these were classified as epidemiological studies and 52 as studies analyzing the effects of DDIs. Tables 1 and 2 show the characteristics, objectives and main findings of the studies included.

Table 1. Summary of the epidemiological studies included in the review.

Reference	Type of study	Number of patients	Database used	Objective	Findings/main results
Valverde <i>et al.</i> 2018 ⁹	Retrospective observational cohort study, Brazil	53	Micromedex®	Prevalence of DDI between anti-infectious, antineoplastic, and immunomodulating agents during conditioning.	Prevalence: 69.8%. 97.3% exhibited symptoms potentially associated with DDI. Most severe DDI: cyclophosphamide-cyclosporine.
Hadjibabaie <i>et al.</i> 2013 ¹²	Cross-sectional study, Iran	83	Lexi-Interact On-Desktop software®	DDI frequency and profile. DDI risk factors.	Prevalence: 62.88%. 185 DDIs. Pharmacokinetic DDIs: 69.73%. Most common DDI: cotrimoxazole-fluconazole (27.27%). DDI risk factor: number of drugs.
Fernández de Palencia <i>et al.</i> 2017 ¹³	Prospective observational descriptive study, Spain	58	Micromedex® & Drug-Interaction Facts®	Prevalence of clinically relevant DDIs, most frequent DDIs and DDI risk factors in patients admitted to the hematology department.	Prevalence: 74.1% (Micromedex®) and 56.8% (Drug-Interaction Facts®). 2061 DDIs in 317 treatments of 58 patients (73 treatments of 10 patients were HSCT). Most commonly involved drugs: azole antifungals, immunosuppressants, antiemetics, antacids, antidepressants, and corticosteroids. DDI risk factor: number of non-antineoplastic drugs.
Gholaminezhad <i>et al.</i> 2014 ¹⁴	Retrospective observational study, Iran	384	Lexi-Interact On-Desktop	Patterns and risk factors associated to potentially moderate or severe DDIs before and immediately after HSCT.	DDI prevalence: 100%. 13,600 DDIs. Median DDI/patient: 41. 100% patients ≥ 1 DDI, 81.8% DDIs were moderate and 54.3% pharmacokinetic. Most common DDI: cotrimoxazole-fluconazole (95.3%). 61.5% DDIs caused by HSCT-related medication. DDI risk factors: type of HSCT and number of drugs administered.
Egger <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	Retrospective observational study, Switzerland	36	Drug-Reax®	Prevalence and frequency of potential antifungal-related DDIs.	Prevalence: 86.11%. 57 DDIs in 31 patients. Most common DDI: voriconazole-cyclosporine (20 patients).
Guastaldi & Secoli. 2011 ¹⁶	Prospective cross-sectional study, Brazil	70	Drug Interactions Facts® & Drug Interactions Handbook®	Prevalence of potential antimicrobial-related DDIs (frequency and severity). Factors associated with DDIs.	Prevalence: 71.4%. 13 DDIs in 50% of patients (fluconazole 53.8%, ciprofloxacin 30.8% and cotrimoxazole 15.4%). Moderate DDIs: 92.3%, late-onset DDIs: 61.5%, and DDIs requiring treatment monitoring: 76.9%. Factors associated with DDI risk: ≥ 4 drugs, age 40-49, and male sex.
Jaklic <i>et al.</i> 2013 ¹⁷	Retrospective observational study, United States	84	University of Washington Drug Interaction Database, Stockley's Drug Interactions, Lexicomp™, Micromedex®, Drugs.com	Prevalence of mycophenolic acid-related DDIs within the first 21 days post-HSCT.	Prevalence: 87%. 135 DDIs. 87% patients ≥ 1 DDI. 5.9% of drugs ≥ 1 DDI. Median DDIs/patient 2 (0-4). 10 DDIs ↓AUC and 1 DDI ↑AUC of mycophenolic acid. Most common DDIs involved: cyclosporine (n = 58), omeprazole (n = 28) and pantoprazole (n = 20). Most DDIs were related with HSCT-specific medication.
Sánchez <i>et al.</i> 2019 ¹⁸	Retrospective observational study, France	31	Therisque®	Prevalence and density of DDIs and evolution of renal function.	Prevalence: 25.6%. 795 DDIs (66 pharmacokinetic and 729 pharmacodynamic). Contraindicated DDIs: rare and pharmacokinetic. Mean number of DDIs associated with nephrotoxicity/patient: 7. Mean number of DDI days associated with nephrotoxicity/patient: 77. ↓GFR was correlated with the number of days with potentially nephrotoxic DDIs.
Guastaldi <i>et al.</i> 2011 ¹⁹	Cross-sectional study, Brazil	70	Drug-Reax®	Prevalence of potential DDIs during the pre-infusion period (day -1) and description of DDIs (frequency and severity).	Prevalence: 60.0%. 128 DDIs (85.9% of moderate severity, 52.3% pharmacokinetic, 82.8% late-onset). 60% patients ≥1 DDIs, 21.4% patients ≥ 1 severe DDIs. Most common severe DDIs: fluconazole-cotrimoxazole, diazepam-fentanyl, fluconazole-levofloxacin, and fluconazole-fentanyl.
Trevisan <i>et al.</i> 2015 ²⁰	Cross-sectional study, Brazil	40	Drug-Reax®	Prevalence of DDI on the day the hematopoietic stem cells were infused (day 0).	DDI prevalence: 82.5%. 80.9% DDI were severe and 61.9% of undetermined onset. 52.4% DDIs based on good or excellent scientific evidence.

AUC: area under the curve; DDI: drug-drug interaction; GFR: glomerular filtration rate; HSCT: hematopoietic stem cell transplant.

Table 2. Summary of the pharmacokinetic studies included in the review

Reference	Type of study	Number of patients	Main findings
Cool & Gulbis 2013 ⁶	Case report, United States	1	The patient developed rhabdomyolysis which was suspected to have been caused by a DDI between simvastatin and voriconazole.
Vives <i>et al.</i> 2008 ⁷	Letter to the editor (case report), Spain	1	Concomitant use of simvastatin, cyclosporine A and risperidone resulted in rhabdomyolysis and renal failure.
Yang <i>et al.</i> 2013 ⁸	Retrospective observational study, China	104	Itraconazole and voriconazole lead to increased concentrations of cyclosporine A.
Leather <i>et al.</i> 2006 ²¹	Prospective observational study, United States	17	Itraconazole leads to increased concentrations of tacrolimus and cyclosporine A. No correlation was found between the concentration of itraconazole and that of tacrolimus or cyclosporine A. 50-100% tacrolimus and cyclosporine A dose reductions are required when itraconazole is introduced in the treatment regimen.
Kawazoe <i>et al.</i> 2006 ²²	Retrospective case series, Japan	3	Serum concentrations of tacrolimus increased 4.5 times after a change from fluconazole to voriconazole. This required a 20% tacrolimus dose reduction.
Mihara <i>et al.</i> 2008 ²³	Retrospective observational study, Japan	53	The change from intravenous to oral fluconazole significantly increased the serum levels of cyclosporine A and tacrolimus.
Mori <i>et al.</i> 2009 ²⁴	Retrospective observational study, Japan	10	Orally administered itraconazole leads to increased concentrations of calcineurin inhibitors. The observed increase in itraconazole serum levels was significantly correlated with an increase in calcineurin inhibitor concentrations.
Nara <i>et al.</i> 2010 ²⁵	Letter to the editor (case report), Japan	1	Itraconazole inhibits the tacrolimus metabolism via the CYP3A4 enzyme.
Mori <i>et al.</i> 2012 ²⁶	Retrospective observational study, Japan	25	Concentrations of tacrolimus increased significantly when administered with oral voriconazole. Serum concentrations of voriconazole were not correlated with higher concentrations of tacrolimus.
Kikuchi <i>et al.</i> 2012 ²⁷	Retrospective observational study, Japan	20	DDIs were observed between voriconazole and cyclosporine. Voriconazole led to a significant increase in cyclosporine when both drugs were administered concomitantly. Voriconazole serum levels were not significantly correlated with an increase in cyclosporine concentrations.
Nara <i>et al.</i> 2013 ²⁸	Prospective observational study, Japan	16	Itraconazole led to increased concentrations of cyclosporine A and tacrolimus. DDIs between oral tacrolimus and itraconazole were significantly more severe than between oral cyclosporine and itraconazole.
Iwamoto <i>et al.</i> 2015 ²⁹	Prospective cohort study, Japan	21	Voriconazole leads to significantly higher concentrations of tacrolimus. Differences observed in the serum concentrations of intravenous tacrolimus could be attributable to genetic variations in CYP3A5. The magnitude of hepatic interactions between tacrolimus and voriconazole is impacted by the CYP3A5 & CYP2C19 gene polymorphism.
El-Asmar <i>et al.</i> 2015 ³⁰	Case report, United States	1	Topically applied cotrimoxazole leads to increased serum levels of sirolimus and tacrolimus.
Masoumi <i>et al.</i> 2017 ³¹	Prospective cohort study, Iran	29	Cyclosporine concentrations increased in a statistically significant way following the start of (both oral and intravenous) voriconazole therapy. A significant correlation was found between voriconazole concentrations and the increase in cyclosporine plasma levels.
Valenzuela <i>et al.</i> 2017 ³²	Retrospective observational study, Chile	7	Voriconazole leads to increased serum concentrations of cyclosporine A.
Kieu <i>et al.</i> 2018 ³³	Retrospective observational study, United States	30	Isavuconazole leads to a moderate increase in tacrolimus and sirolimus serum concentrations.
Collins <i>et al.</i> 2019 ³⁴	Retrospective observational study, United States	79	Patients where no empirical posaconazole dose reduction was applied took longer ($p < 0.05$) to achieve therapeutic concentrations of tacrolimus. Their rate of subtherapeutic posaconazole levels was higher ($p < 0,001$) than in patients where an empirical dose reduction was applied.
Mimura <i>et al.</i> 2019 ³⁵	Retrospective observational study, Japan	52	Voriconazole lead to greater increases in tacrolimus serum levels than fluconazole following a change from intravenous to extended-release oral tacrolimus.
Utano <i>et al.</i> 2020 ³⁶	Retrospective observational study, Japan	38	Patients on voriconazole exhibited higher tacrolimus serum concentrations, regardless of the route of administration employed, although the increase was greater when tacrolimus was administered orally.
Marty <i>et al.</i> 2006 ³⁷	Case series, United States	11	Voriconazole and sirolimus may be safely co-administered if a 90% empirical dose reduction of sirolimus is implemented.
Said <i>et al.</i> 2006 ³⁸	Case report, United States	1	Itraconazole led to increased concentrations of sirolimus. This DDI could be regarded as the cause of the patient's death (disseminated adenovirus infection that resulted in terminal multi-organ failure).

Table 2 (cont.). Summary of the pharmacokinetic studies included in the review

Reference	Type of study	Number of patients	Main findings
Kubiak <i>et al.</i> 2012 ³⁹	Case series, United States	15	Concomitant use of posaconazole and sirolimus is safe if a 33-50% empirical dose reduction of sirolimus is implemented.
Ceberio <i>et al.</i> 2015 ⁴⁰	Retrospective observational study, United States	67	Concomitant administration of sirolimus and voriconazole is safe and well-tolerated if a 90% empirical dose reduction of sirolimus is implemented.
Greco <i>et al.</i> 2016 ⁴¹	Retrospective observational study, Italy	49	A 55-70% reduction in the daily dose of sirolimus in 19 of these patients was implemented following introduction of posaconazole. Despite the dose reduction, 1/3 of patients exhibited an increase in sirolimus serum levels during the first week of co-administration.
Nwaroh <i>et al.</i> 2018 ⁴²	Case series, Canada	3	Discontinuation of fluconazole resulted in a marked reduction of trough plasma levels of sirolimus. Patients required a > 200% dose increase to reach therapeutic levels.
Marr <i>et al.</i> 2004 ⁴³	Comparative randomized trial, United States	105	Patients on fluconazole were more exposed to cyclophosphamide and dechloroethyl-cyclophosphamide, while those on itraconazole were more exposed to 4-hydroxy-cyclophosphamide and 4-keto-cyclophosphamide, which are more toxic metabolites.
Miura <i>et al.</i> 2011 ⁴⁴	Case report, Japan	1	S-warfarin concentrations increased 7.3 times when the drug was administered concomitantly with oral itraconazole.
Fakih <i>et al.</i> 2012 ⁴⁵	Letter to the editor (case series), United States	5	Systemic concentrations of budesonide may increase in the drug is administered concomitantly with an azole.
Yasu <i>et al.</i> 2016 ⁴⁶	Retrospective observational study, Japan	59	Trough levels of voriconazole were significantly higher in patients on concomitant treatment with lansoprazole as compared with rabeprazole.
Furrer <i>et al.</i> 2002 ⁴⁷	Retrospective observational comparative study, Switzerland	84	Concomitant administration of amphotericin B and cyclosporine leads to a statistically significant but clinically tolerable renal function impairment.
Nagamura <i>et al.</i> 2003 ⁴⁸	Retrospective observational study, Japan	103	Cyclophosphamide may reduce cyclosporine A serum concentrations for at least two weeks following conditioning.
Ibrahim <i>et al.</i> 2008 ⁴⁹	Retrospective observational study, United States	26	Aprepitant led to statistically higher serum concentrations of tacrolimus when both drugs were administered concomitantly. This increase had no clinical repercussions thanks to pharmacokinetic monitoring.
Shayani <i>et al.</i> 2012 ⁵⁰	Case series, United States	85	The combination of sirolimus and aprepitant leads to a dual increase in sirolimus serum levels as both agents are CYP3A4 substrates. This is not observed with the tacrolimus- aprepitant combination.
Fukuoka <i>et al.</i> 2010 ⁵¹	Observational study, Japan	6	The fact that tacrolimus concentrations remained stable with and without concomitant treatment with micafungin led to the conclusion that there was no DDI between both agents.
Inoue <i>et al.</i> 2012 ⁵²	Prospective comparative study, Japan	15	A 150 mg daily dose of micafungin is safe and does not result in significantly interactions with cyclosporine.
Nishimoto <i>et al.</i> 2017 ⁵³	Retrospective observational study, Japan	50	Concentrations of cyclosporine increased significantly when the drug was administered together with caspofungin. Tacrolimus concentrations, however, exhibited no differences.
Miceli <i>et al.</i> 2012 ⁵⁴	Letter to the editor (case report), United States	1	Ritonavir leads to increased serum concentrations of tacrolimus when both drugs are administered concomitantly.
Bernard <i>et al.</i> 2014 ⁵⁵	Retrospective observational study, France	51	Trough cyclosporine A serum levels increased significantly in patients treated with nifedipine and amlodipine, while they remained stable in patients treated with lacidipine.
Bleyzac <i>et al.</i> 2014 ⁵⁶	Case series, France	6	Cyclosporine concentrations increased significantly following a 3-7 day course of imatinib.
Atiq <i>et al.</i> 2016 ⁵⁷	Retrospective observational study, the Netherlands	16	Concomitant administration of cyclosporine and imatinib led to a significant increase of the former's serum concentrations in all patients. A serum concentration-based dose adjustment led to a 27% reduction in the cyclosporine dose administered.
Kitazawa <i>et al.</i> 2017 ⁵⁸	Retrospective observational study, Japan	6	Fentanyl decreased tacrolimus clearance when both agents were administered together. It is proposed that a 40% tacrolimus dose reduction should be implemented when the drug is used in combination with fentanyl.
Guo <i>et al.</i> 2019 ⁵⁹	Case series, Japan	3	Letemovir inhibits CYP3A4 and leads to 1.5-to-2-fold increases in the concentration of tacrolimus, regardless of the route of administration used.
Maples <i>et al.</i> 2020 ⁶⁰	Letter to the editor, United States	1	Letemovir can be used safely in combination with tacrolimus or cyclosporine. Dose adjustments of calcineurin inhibitors are not recommended prior to administration of letemovir.

Table 2 (cont.). Summary of the pharmacokinetic studies included in the review

Reference	Type of study	Number of patients	Main findings
Mancini <i>et al.</i> 2020 ⁶¹	Case report, United States	1	Cyclosporine serum levels increased by 70% following administration of midostaurin. The cyclosporine dose was reduced by 40% to achieve therapeutic levels.
Nilsson <i>et al.</i> 2003 ⁶²	Retrospective observational comparative study, Sweden	24	Metronidazole leads to a significant increase in busulfan serum levels. Concomitant use of both drugs must be avoided.
Chung <i>et al.</i> 2017 ⁶³	Case report, South Korea	1	Metronidazole leads to a 57% reduction in busulfan clearance when both agents are administered together.
Sjoo <i>et al.</i> 2003 ⁶⁴	Retrospective observational study, Switzerland	10	N-acetylcysteine is safe and does not alter busulfan's myeloablative effect.
de Castro <i>et al.</i> 2013 ⁶⁵	Retrospective observational study, Brazil	26	Patients treated with fludarabine should receive 30% lower doses of busulfan that if they were not on fludarabine.
Sweiss <i>et al.</i> 2019 ⁶⁶	Case report, United States	1	The increase in cytokine levels observed during treatment with blinatumomab could lead to CYP3A4 suppression and an ensuing metabolism of busulfan, which may reduce its clearing ability.
Bubalo <i>et al.</i> 2012 ⁶⁷	Randomized double-blind placebo-controlled study, United States	1	Aprepitant is well absorbed, does not induce its own metabolism and does not produce DDIs with cyclophosphamide or its metabolites.
Wasko <i>et al.</i> 2017 ⁶⁸	Case report, United States	1	Rifampicin reduces sirolimus serum concentrations.
Engle & Fair 2017 ⁶⁹	Case report, United States	1	Mirabegron increases serum concentrations of sirolimus.

DDI: drug-to-drug interaction.

Eight of the 10 epidemiological studies centered exclusively on patients undergoing HSCT, while the other two included hematological patients in general^{12,13}. The study with the largest patient cohort had 384 subjects¹⁴. Six studies analyzed the DDIs resulting from all the drugs administered, while two studies were dedicated to DDIs associated with the use of antimicrobials^{5,16}, one of them focusing on DDIs associated with anti-infectious, antineoplastic and immunomodulating drugs⁹, and the other on DDIs associated to mycophenolic acid¹⁷. Sánchez *et al.* conducted a separate study of DDIs with the potential to affect renal function, and associated them with a slower glomerular filtration rate¹⁸.

Most studies made specific mention of the database used, the prevalence of DDI, the drugs most commonly involved in DDIs, and the drug combinations most prone to DDIs, including those usually leading to the more severe forms of DDI. The most commonly used database was Micromedex^{9,13,15,17}. The study resulting in the highest number of overall DDIs was Gholaminezhad *et al.*¹⁴ with 13,600 DDIs in 384 patients, whereas the one detecting the lowest amount of DDIs was Guastaldi & Secoli¹⁶ with 13 DDIs in 35 patients.

The perpatient prevalence of DDIs ranged between the 60% reported by Guastaldi *et al.*¹⁹, who used the Drug Reax database[®] and the 100% found by Gholaminezhad *et al.*¹⁴, who used Lexi-Interact[®]. Using a different methodology, and in a hematologic cohort including more patients than just those undergoing HSCT, Fernández de Palencia *et al.*¹³ described a DDI prevalence per drug prescribed of 56.8% using the Drug Interaction Facts database[®] and of 74.1% using the Micromedex database[®].

The mechanism of action of DDIs was mostly pharmacokinetic^{12,14,19}. Interactions were mostly late-onset^{6,19} and the damage was mostly moderate^{4,16,19} or severe²⁰. However, Sánchez *et al.* reported a lower incidence of pharmacokinetic than of pharmacodynamic DDIs¹⁸. Azole antifungals were among the drugs most commonly involved in DDIs in six of the 10 epidemiologic studies analyzed^{12,16,19}.

According to Guastaldi & Secoli¹⁶, factors associated with the risk of developing DDIs included the number of drugs used^{12,14,16}, the prescription of concomitant non-antineoplastic medication^{13,17}, advanced age, and male sex.

Of the 52 studies analyzing the effect of DDIs, most of them pharmacokinetic, 18 focused on DDIs between azole antifungals and calcineurin inhibitors^{7,8,21,36}; six on DDIs between azole antifungals and sirolimus^{37,42};

five on DDIs between azole antifungals and other drugs (cyclophosphamide⁴³, warfarin⁴⁴, budesonide⁴⁵, simvastatin⁶, and proton pump inhibitors⁴⁶); 15 on DDIs between calcineurin inhibitors and other drugs (amphotericin B⁴⁷, cyclophosphamide⁴⁸, aprepitant^{49,50}, micafungin^{51,52}, caspofungin⁵³, ritonavir⁵⁴, calcium channel blockers⁵⁵, imatinib^{56,57}, fentanyl⁵⁸, letermovir^{59,60}, midostaurin⁶¹); five on DDIs between busulfan and other drugs (metronidazole^{62,63}, N-acetylcysteine⁶⁴, fludarabine⁶⁵, blinatumomab⁶⁶); one on DDIs between aprepitant and cyclophosphamide⁶⁷; one on DDIs between rifampicin, sirolimus and voriconazole⁶⁸; and one on DDIs between sirolimus and mirabegron⁶⁹. The main effects of these DDIs are shown in table 2.

According to Yang *et al.*⁸, 10 patients experienced life-threatening complications potentially associated with DDIs between cyclosporine A and itraconazole or voriconazole on administration of supratherapeutic levels of cyclosporine. Six patients developed grade I to III graft-versus-host disease (GVHD) and eventually died from idiopathic pneumonia syndrome or alveolar hemorrhage. Another four patients died from neurological complications associated with cyclosporine A. Other authors have described serious adverse events such as rhabdomyolysis resulting from the interaction of azoles with statins^{6,7}.

Discussion

The present study was based on a compilation of studies reporting on the DDIs suffered by patients undergoing HSCT over the last 20 years. Two groups of studies can be distinguished: epidemiological studies on the one hand, and studies analyzing DDIs between two specific drugs or drug families on the other.

Epidemiological studies on the DDIs suffered by patients undergoing HSCT are scarce and tend to use dissimilar methodologies which lead to highly heterogeneous results. What can be concluded about them is that these studies show a high prevalence of DDIs, particularly potentially severe ones or between contraindicated medications. In addition, results tend to be rather heterogeneous on account, among other reasons, of the use of different databases.

Such heterogeneity can be easily seen in the literature^{20,71}, where significant differences have been found in one same population when the data is analyzed using different databases. For example, Fernandez de Palencia *et al.*

al.¹³ observed different prevalence rates in hematologic patients depending on whether they used the Lexi Interaction Facts® database (56.8%) or the Micromedex® database (74.1%). These differences were greater in the case of oncologic patients⁷² (80% using Micromedex® and 30% using Interaction Facts®) and smaller in pediatric hemato-oncologic patients⁷³ (44.7% using Micromedex® and 51.3% using Drug Interaction Facts®). A statistical analysis of the concordances between the two databases, which compared the DDIs detected across 1,166 treatments, showed that concordance was weak in terms of the capacity to detect potential DDIs and nonexistent for the level of severity and scientific evidence attributed by each database to the same DDI⁷¹. This heterogeneity precludes the use of databases as decision-making tools in clinical practice.

Although epidemiological studies tend to focus on DDIs occurring between drugs that are commonly used in the context of HSCT and whose risk profile is well known, such as calcineurin inhibitors and azoles, other relevant yet somewhat less well-known DDIs such as those associated to CNS depressants (benzodiazepines, morphine derivatives, etc.), antiemetics, corticosteroids, proton pump inhibitors, antidepressants or antibiotics are also reported, albeit in other scenarios^{74,76}.

Other studies, dealing mostly with DDIs between two agents, usually focus on pharmacokinetic mechanisms of action, with none of them to the best of our knowledge analyzing pharmacodynamic DDIs. All pharmacokinetic studies exhibit a similar data collection pattern.

Most published articles describe DDIs between azole antifungals and calcineurin inhibitors, which result in increased serum concentrations of the calcineurin inhibitors caused by an inhibition of the CYP3A4 metabolism. However, the intensity of DDIs tends to depend on the specific antifungal or calcineurin inhibitor used. For example, the increase in calcineurin inhibitor serum concentrations is apparently greater with voriconazole than with fluconazole^{22,35}, whereas the intensity of DDIs involving itraconazole is significantly higher with tacrolimus than with cyclosporine²⁸. Several studies have shown the level of azole concentration not to be associated with an increase in calcineurin inhibitor concentrations^{26,27}. Masoumi *et al.*, however, did find a correlation in that respect³¹. The route of administration also seems to play an important role. Indeed, fluconazole tends to result in more significant DDIs with intravenously administered calcineurin inhibitors when it is administered orally rather than intravenously²³. In the same vein, orally administered tacrolimus is more affected by concomitant use of voriconazole³⁶. It must be pointed out that one of the studies analyzed claims that a DDI between cyclosporine and voriconazole or itraconazole was potentially responsible for the death of 10 patients who experienced subtherapeutic levels of cyclosporine. Six of them died as a result of an idiopathic pneumonia syndrome or an alveolar hemorrhage following the occurrence of GVHD and four as a result of neurologic complications associated to cyclosporine A⁹.

Azole antifungals are usually implicated in a different class of DDI when used together with sirolimus^{37,42}. This combination leads to increased serum concentrations of sirolimus, requiring an empiric dose reduction before it can be combined with azoles. Antifungals may also interact with agents like cyclophosphamide, with fluconazole being safer than itraconazole as the former inhibits CYP2C9, which leads to lower levels of 4-hydroxycyclophosphamide, a toxic cyclophosphamide metabolite⁴³. Azoles can also increase serum concentrations of warfarin⁴⁴, budesonide⁴⁵, simvastatin⁶, and lansoprazole⁴⁶.

Calcineurin inhibitors, for their part, are involved in a significant number of DDIs with agents other than azoles. Tacrolimus and cyclosporine concentrations do not seem to be influenced by the presence of micafungin^{51,52}, and although caspofungin does not seem to have an influence on tacrolimus

concentration levels, but it does seem to increase serum concentrations of cyclosporine⁵³. When combined with amphotericin B, cyclosporine leads to a statistically significant worsening of renal function, which may be clinically controlled if the drug is infused over a 24-hour period and if strict salt replenishment is observed⁴⁷. Cyclosporine has also been found to be involved in DDIs with cyclophosphamide, leading to a decrease in the latter's serum concentrations⁴⁸.

There is generalized concurrence in the literature regarding the effects of DDIs occurring between calcineurin inhibitors and other drugs such as imatinib, which leads to increased cyclosporine concentrations^{56,57}. Nonetheless, in a study of 85 patients, Shayani *et al.*⁵⁰ concluded that aprepitant increases sirolimus but not tacrolimus serum concentrations. Conversely, a study of 26 patients by Ibrahim *et al.*⁴⁹ found that aprepitant did increase tacrolimus serum concentrations. Another example is provided by a study of 46 patients by Maples *et al.*⁶⁰, who claimed that it is not necessary to adjust the dose of calcineurin inhibitors prior to administration of letermovir. However, a 3-case series published by Guo *et al.*⁵⁹ showed that letermovir inhibits CYP3A4 and increases tacrolimus concentrations, which according to these authors warrants a dose reduction.

Some studies have shown that agents belonging to the same therapeutic group can have different DDI profiles. In this respect, Bernard *et al.*⁵⁵ found that nicardipine and amlodipine increase serum concentrations of cyclosporine, while lacidipine had no effect of such concentrations. Finally, two studies showed that concomitant administration of metronidazole⁶² and fludauridine⁶⁵ with busulfan increases the latter's serum concentrations.

In 2008, Vives *et al.* published a series of case reports that brought to light a series of severe adverse events associated with some DDIs. The authors reported that concomitant use of simvastatin, cyclosporine A and risperidone can result in rhabdomyolysis and renal failure⁷. Moreover, in a study describing significant DDIs resulting from recently introduced agents, Mancini *et al.* reported a 70% increase in the serum levels of cyclosporine A when used together with midostaurin⁶¹.

The main limitation of the present study is associated with the heterogeneity of the studies analyzed and the absence of data to quantify the impact of DDIs on patient outcomes.

In summary, all the studies analyzed describe a high prevalence of DDIs in patients undergoing HSCT, with significant disparities across the different authors in terms of the prevalence and characteristics of the DDIs identified. Such disparities are attributable to the way the studies were designed and the databases used. Factors related to the risk of DDIs include the number of drugs concomitantly administered. All studies on DDIs are of a pharmacokinetic nature and focus mainly on DDIs between azole antifungals and calcineurin inhibitors, or between these two drug families and other agents. It would be important to unify the criteria followed by epidemiological studies to produce more consistent outcomes conducive to the implementation of effective risk reduction strategies. It would also be essential to investigate pharmacodynamic DDIs and to carry out a more in-depth analysis of DDIs between other commonly used drugs in the HSCT context and between drugs that have been recently introduced in our therapeutic arsenal.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

- Adelstein KE, Anderson JG, Taylor AG. Importance of meaning-making for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(2):E172-84. DOI: 10.1188/14.ONF.E172-E184
- Rifón JJ. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2006 [accessed 04/01/2020]. p. 29. Available at: http://scielo.icsiii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Galgano L, Hutt D. HSCT: How does it work? En: Kenyon M, Babic A, editores. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [accessed 04/01/2020]. p. 23-36. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-50026-3_2
- Amariles P, Andrés Giraldo N, José Faus M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clínica*. 2007;129(1):27-35. DOI: 10.1157/13106681

5. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug–drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(1):49-59. DOI: 10.1080/17425255.2019.1552256
6. Cool RM, Gulbis AM. Rhabdomyolysis after concomitant use of simvastatin and voriconazole in an allogeneic stem cell transplant patient. *J Pharm Technol [Internet].* 2013 [accessed 02/01/2020]. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/875512251302900306>
7. Vives S, Baille M, Montané E, Ribera JM. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a la interacción de simvastatina, ciclosporina A y risperidona en un paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Med Clínica.* 2008;131(17):676. DOI: 10.1157/13128732
8. Yang T, Wu XM, Qiu HQ, Fu DH, Hu JD, Li J, *et al.* Adverse drug interactions as a high-risk factor for lethal post-transplant complications in Chinese population. *Clin Transplant.* 2013;27(2):255-60. DOI: 10.1111/ctr.12070
9. Valverde IA, da Silva MJ, Retto MP. Association between potential drug interactions and clinical outcomes in hematopoietic stem cell transplantations. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(5):1105-11. DOI: 10.1177/1078155218775195
10. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989-1006. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.029
11. Manitspitikul W, McCann E, Lee S, Weir MR. Drug interactions in transplant patients: what everyone should know. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(5):404-11. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328322edcb2
12. Hadjibabaie M, Badri S, Ateei S, Moslehi AH, Karimzadeh I, Ghavamzadeh A. Potential drug–drug interactions at a referral hematology–oncology ward in Iran: a cross-sectional study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(6):1619-27. DOI: 10.1007/s00280-013-2162-5
13. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Sánchez Salinas A, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug–drug interactions in hospitalised haematological patients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2017;23(6):443-53. DOI: 10.1177/1078155216664201
14. Gholaminezhad S, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi MR, Radfar M, Karimzadeh I, *et al.* Pattern and associated factors of potential drug–drug interactions in both pre- and early post-hematopoietic stem cell transplantation stages at a referral center in the Middle East. *Ann Hematol.* 2014;93(11):1913-22. DOI: 10.1007/s00277-014-2122-0
15. Egger SS, Meier S, Leu C, Christen S, Gratwohl A, Krähenbühl S, *et al.* Drug interactions and adverse events associated with antimycotic drugs used for invasive aspergillosis in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(7):1197-203. DOI: 10.1038/bmt.2009.325
16. Guastaldi RBF, Secoli SR. Drug interactions of anti-microbial agents used in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(4):960-7. DOI: 10.1590/s0104-11692011000400015
17. Jaklič A, Collins CJ, Mrhar A, Srorr ML, Sandmaier BM, Bemer MJ, *et al.* High prevalence of potential drug interactions affecting mycophenolic acid pharmacokinetics in nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):711-7. DOI: 10.5414/CP201884
18. Sánchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug–drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(5):827-35. DOI: 10.1007/s00280-019-03791-9
19. Guastaldi RBF, Reis AMM, Figueras A, Secoli SR. Prevalence of potential drug–drug interactions in bone marrow transplant patients. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):1002-9. DOI: 10.1007/s11096-011-9574-2
20. Trevisan DD, Silva JB, Oliveira HC, Secoli SR, Lima MHM. Prevalence and clinical significance of potential drug–drug interaction in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(2):393-400. DOI: 10.1007/s00280-014-2657-8
21. Leather H, Boyette RM, Tian L, Wingard JR. Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(3):325-34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.022
22. Kawazoe H, Takiguchi Y, Tanaka H, Fukuoka N, Ohnishi H, Ishida T, *et al.* Change of the blood concentration of tacrolimus after the switch from fluconazole to voriconazole in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(12):2528-31. DOI: 10.1248/bpb.29.2528
23. Mihara A, Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Iketani O, Tanigawara Y, *et al.* Greater impact of oral fluconazole on drug interaction with intravenous calcineurin inhibitors as compared with intravenous fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(11):89-91. DOI: 10.1007/s00228-007-0395-0
24. Mori T, Aisa Y, Kato J, Nakamura Y, Ikeda Y, Okamoto S. Drug interaction between oral solution itraconazole and calcineurin inhibitors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: an association with bioavailability of oral solution itraconazole. *Int J Hematol.* 2009;90(1):103-7. DOI: 10.1007/s12185-009-0344-z
25. Nara M, Takahashi N, Miura M, Saitoh H, Kagaya H, Sawada K. Effect of oral itraconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in a hematopoietic stem cell transplant recipient with CYP3A5*3/*3. *Am J Hematol.* 2010;85(8):634-5. DOI: 10.1002/ajh.21759
26. Mori T, Kato J, Yamane A, Sakurai M, Kohashi S, Kikuchi T, *et al.* Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2012;95(5):564-9. DOI: 10.1007/s12185-012-1057-2
27. Kikuchi T, Mori T, Yamane A, Kato J, Kohashi S, Okamoto S. Variable magnitude of drug interaction between oral voriconazole and cyclosporine A in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(5):E544-8. DOI: 10.1111/ctr.12016
28. Nara M, Takahashi N, Miura M, Niioka T, Kagaya H, Fujishima N, *et al.* Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1321-9. DOI: 10.1007/s00228-013-1471-2
29. Iwamoto T, Monma F, Fujieda A, Nakatani K, Gayle AA, Nobori T, *et al.* Effect of genetic polymorphism of CYP3A5 and CYP2C19 and concomitant use of voriconazole on blood tacrolimus concentration in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Ther Drug Monit.* 2015;37(5):581-8. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000182
30. El-Asmar J, González R, Bookout R, Mishra A, Kharfan-Dabaja MA. Clotrimazole troches induce supratherapeutic blood levels of sirolimus and tacrolimus in an allogeneic hematopoietic cell-transplant recipient resulting in acute kidney injury. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(4):157-61. DOI: 10.1016/j.hemonc.2015.11.001
31. Masoumi HT, Hadjibabaie M, Vaezi M, Ghavamzadeh A. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in iranian HSCT patients. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):77-82. DOI: 10.4103/jrpp.jrpp_16_163
32. Valenzuela R, Torres JP, Salas C, Gajardo I, Palma J, Catalán P, *et al.* Evaluación de interacción medicamentosa de voriconazol-ciclosporina en pacientes pediátricos que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos (2013-2014). *Rev Chil Infectol.* 2017;34(1):1-8. DOI: 10.4067/S0716-10182017000100002
33. Kieu V, Jhangiani K, Dadwal S, Nakamura R, Pon D. Effect of isavuconazole on tacrolimus and sirolimus serum concentrations in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: A drug–drug interaction study. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13007. DOI: 10.1111/tid.13007
34. Collins J, Shea K, Parsad S, Plach K, Lee P. The impact of initiating posaconazole on tacrolimus pharmacokinetics in allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract [Internet].* 2019 [accessed 02/01/2020]. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219833440>
35. Mimura A, Yamaori S, Ikemura N, Katsuyama Y, Matsuzawa N, Ohmori S. Influence of azole antifungal drugs on blood tacrolimus levels after switching from intravenous tacrolimus to once-daily modified release tacrolimus in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(4):565-71. DOI: 10.1111/jcpt.12834
36. Utano T, Kato M, Osumi T, Shioda Y, Kiyotani C, Terashima K, *et al.* Tacrolimus blood concentration increase depends on administration route when combined with voriconazole in pediatric stem cell transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2020;24(1):e13619. DOI: 10.1111/ptr.13619
37. Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, *et al.* Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(5):552-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.12.032
38. Said A, Garnick JJ, Dieterle N, Peres E, Abidi MH, Ibrahim RB. Sirolimus-itraconazole interaction in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2006;26(2):289-95. DOI: 10.1592/phco.26.2.289
39. Kubiak DV, Koo S, Hammond SP, Armand P, Baden LR, Antin JH, *et al.* Safety of posaconazole and sirolimus coadministration in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(9):1462-5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.015
40. Ceberio I, Dai K, Devlin SM, Barke JN, Castro-Malaspina H, Goldberg JD, *et al.* Safety of voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(3):438-43. DOI: 10.1038/bmt.2014.286
41. Greco R, Barbanti MC, Lupo Stranghellini M, Giglio F, Morelli M, Messina C, *et al.* Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant Lond.* 2016;51(7):1022-4. DOI: 10.1038/bmt.2016.112
42. Nwaroh E, Jupp J, Jadusingh E, Guilcher G. Clinical impact and management of fluconazole discontinuation on sirolimus levels in bone marrow transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(3):235-8. DOI: 10.1177/1078155217701293

43. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, Slattery JT, Corey L, Boeckh M, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103(4):1557-9. DOI: 10.1182/blood-2003-072512
44. Miura M, Takahashi N, Kanno S, Kato S, Nara M, Itoh M, et al. Drug interaction of (S)-warfarin, and not (R)-warfarin, with itraconazole in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(21-22):2002-6. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.035
45. El Fakih R, Obi GA, Scholoff A, Carrum G, Kamble RT. Systemic effects of oral budesonide in hematopoietic transplant: implications of drug interaction with azoles. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(10):1370-1. DOI: 10.1038/bmt.2012.17
46. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Ann Hematol*. 2016;95(11):1845-51. DOI: 10.1007/s00277-016-2782-z
47. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imbof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphoterin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(23-24):316-20.
48. Nagamura F, Takahashi T, Takeuchi M, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Effect of cyclophosphamide on serum cyclosporine levels at the conditioning of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant Lond*. 2003;32(11):1051-8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704259
49. Ibrahim RB, Abidi MH, Ayash LJ, Cronin SM, Cadotte C, Mulawa J, et al. Effect of aprepitant on intravenous tacrolimus disposition in reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract*. 2008;14(3):113-21. DOI: 10.1177/1078155208089846
50. Shayani S, Palmer JM, Stiller T, Chan H, Keuylia S, Parker P, et al. Aprepitant (Emed) significantly increases sirolimus levels in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):291-3. DOI: 10.1038/bmt.2011.42
51. Fukuoka N, Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, et al. Micafungin does not influence the concentration of tacrolimus in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2725-30. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.04.030
52. Inoue Y, Saito T, Ogawa K, Nishio Y, Kosugi S, Suzuki Y, et al. Drug interactions between micafungin at high doses and cyclosporine A in febrile neutropenia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(11):831-7. DOI: 10.5414/CP201738
53. Nishimoto M, Koh H, Tokuwame A, Makuuchi Y, Kuno M, Takakuwa T, et al. Drug interactions and safety profiles with concomitant use of caspofungin and calcineurin inhibitors in allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2000-7. DOI: 10.1111/bcp.13303
54. Miceli M, Cronin S, Ayash L, Alangaden G, Chandrasekar PH. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1140-2. DOI: 10.1038/bmt.2011.230
55. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1580-4. DOI: 10.1177/1060028014550644
56. Bleyzac N, Kebaili K, Mialou V, Bertrand Y, Goutelle S. Pharmacokinetic drug interaction between cyclosporine and imatinib in bone marrow transplant children and model-based reappraisal of imatinib drug interaction profile. *Ther Drug Monit*. 2014;36(6):724-9.
57. Atiq F, Broers AEC, Andrews LM, Doorduijn JK, Koch BCP, Van Gelder T, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(6):719-23. DOI: 10.1007/s00228-016-2038-9
58. Kitazawa F, Fuchida SI, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Okano A, et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant*. 2017;22:575-80. DOI: 10.12659/aot.904505
59. Guo Y, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Takahashi N. Pharmacokinetics of tacrolimus coadministered with letermovir in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(3):411-2. DOI: 10.1002/cpdd.669
60. Maples KT, Maloy M, Devlin S, Lin A, DeRespiris L, Griffin M, et al. Lack of a significant pharmacokinetic interaction between letermovir and calcineurin inhibitors in allogeneic HCT recipients. *Bone Marrow Transplant [Internet]*. 2020 [accessed 02/01/2020]. Available at: <http://www.nature.com/articles/s41409-020-0785-9>
61. Mancini R, LaMontagne L, Williams T, Kreisle W, Petersen F. Midostaurin and cyclosporine drug interaction: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(2):384-7. DOI: 10.1111/jcpt.13077
62. Nilsson C, Aschan J, Hentschke P, Ringdén O, Ljungman P, Hassan M. The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(6):429-35. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703896
63. Chung H, Yu KS, Hong KT, Choi JY, Hong CR, Kang HJ, et al. A significant influence of metronidazole on the plasma voriconazole trough levels during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(4):349-54. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704143
64. Sjöf F, Aschan J, Barkholt L, Hassan Z, Ringdén O, Hassan M. N-acetylcysteine does not affect the pharmacokinetics or myelosuppressive effect of busulfan during conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(4):349-54. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704143
65. De Castro FA, Lanchote VL, Voltarelli JC, Colturato VAR, Simões BP. Influence of fludarabine on the pharmacokinetics of oral busulfan during pretransplant conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(11):1205-11. DOI: 10.1002/jcph.130
66. Sweiss K, Quigley JG, Oh A, Lee J, Ye R, Rondelli D, et al. A novel drug interaction between busulfan and blinatumomab. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(1):226-8. DOI: 10.1177/1078155217729745
67. Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):586-94. DOI: 10.1177/0091270011398243
68. Wasko JA, Westholder JS, Jacobson PA. Rifampin-sirolimus-voriconazole interaction in a hematopoietic cell transplant recipient. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(1):75-9. DOI: 10.1177/1078155215624263
69. Engle JA, Fair C. Sirolimus and mirabegron interaction in a hematopoietic cell transplant patient: *J Oncol Pharm Pract [Internet]*. 2017 [accessed 02/01/2020]. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155217726161>
70. Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(6):709-14. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x
71. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Espuny Miró A, Díaz Carrasco MS. Consistency among two drug interaction compendia in onco-haematological inpatients. *Eur J Clin Pharm Aten Farm*. 2016;18(2):90-7.
72. Fernández de Palencia Espinosa MÁ, Díaz Carrasco MS, Alonso Romero JL, de la Rubia Nieto A, Espuny Miró A. Potential drug-drug interactions in oncological adult inpatients at a Spanish hospital: epidemiology and risk factors. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):1021-7. DOI: 10.1007/s11096-015-0195-z
73. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0011-1
74. Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Estudio observacional sobre interacciones farmacológicas en pacientes oncológicos ingresados. *Farm Hosp*. 2018;42(01):10-5. DOI: 10.7399/fh.10857
75. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, Extermann M, Balducci L. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(3):307-14. DOI: 10.1016/j.jgo.2014.04.002
76. Stoll P, Kopitke L. Potential drug-drug interactions in hospitalized patients undergoing systemic chemotherapy: a prospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(3):475-84. DOI: 10.1007/s11096-015-0083-6



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Mascarillas en el contexto de la COVID-19: aspectos legales y utilización

Face masks against the background of the COVID 19 pandemic: legal considerations about their use

Miriam Fraga-García¹, Amparo Náchter-Alonso^{2,3}, Octavio Díez-Sales^{2,3}

¹Área Funcional de Sanidad, Subdelegación del Gobierno en la Comunidad Valenciana, Ministerio de Política Territorial y Función Pública, Valencia, España. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, España. ³Instituto Interuniversitario de investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Universitat Politècnica de València, Universitat de València, Valencia, España.

Autor para correspondencia

Miriam Fraga García
Calle Muelle de la Aduana, s/n
46024 Valencia, España.

Correo electrónico:
f.garcia.miriam@gmail.com

Recibido el 4 de agosto de 2020;
aceptado el 29 de marzo de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11553

Cómo citar este trabajo

Fraga-García M, Náchter-Alonso A, Díez-Sales O. Mascarillas en el contexto de la COVID-19: aspectos legales y utilización. Farm Hosp. 2021;45(4):193-7.

Resumen

Objetivo: Revisar los requisitos de calidad y usos recomendados de los diferentes tipos de mascarillas con objeto de optimizar su uso y facilitar la identificación de los productos no conformes.

Método: Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed, en el Boletín Oficial del Estado y Eudralex; se revisaron las páginas web de los Ministerios de Industria, Comercio y Turismo y Sanidad, así como las normas UNE.

Resultados: Los diferentes tipos de mascarillas que se pueden encontrar en el mercado se acogen a diferentes exigencias regulatorias. Las mascarillas higiénicas no se consideran productos sanitarios ni equipo de protección individual y no necesitan autorización. No llevan marcado CE y deben cumplir con la normativa general de los productos de consumo. Para las mascarillas quirúrgicas, los criterios de calidad están definidos en la UNE-EN 14683:2019, son productos sanitarios de clase I según el Reglamento (UE) 745/2017, se les requiere declaración UE de conformidad y debe colocar el marcado CE en el producto. Las mascarillas filtrantes son equipos de protección individual de categoría III, están reguladas por el Reglamento (UE) 2016/425 y deben llevar marcado CE conforme al mismo. Por otro lado, los instrumentos de control de mercado han detectado mascarillas fraudulentas, por ello, ante cualquier duda se debe solicitar información adicional al fabricante o proveedor.

Abstract

Objective: The objective of this article is to review the quality requirements and recommended uses of the different types of face masks with a view to helping optimize their use and facilitating identification of non-conforming products.

Method: A literature search was conducted in PubMed, the Spanish Official State Gazette and Eudralex. The websites of the Ministry of Industry, Commerce and Tourism and of the Ministry of Health, as well as the relevant UNE standards were also reviewed.

Results: The different types of face masks available on the market meet different regulatory requirements. Community masks are not considered medical devices or personal protective equipment and do not require marketing authorization. They do not carry a CE mark and need not comply with the general regulations applicable to consumer products. Surgical masks, for their part, must meet the quality criteria defined in UNE-EN standard 14683: 2019. According to Regulation (EU) 745/2017 they are class I devices, subject to an EU declaration of conformity, and must bear a CE mark. Filtering masks are considered category III personal protective equipment, regulated by Regulation (EU) 2016/425, and must also bear a CE mark. In spite the abundant regulations in place, market control instruments have detected counterfeit face masks, which means that public authorities and users should ask manufacturers or suppliers for additional information in case of doubt.

PALABRAS CLAVE

Mascarillas; SARS-CoV-2; Productos sanitarios; Equipamiento protección individual; Legislación; Calidad; Revisión; Europa.

KEYWORDS

Mask; SARS-CoV-2; Personal protective equipment; Medical devices; Legislation; Quality; Review; Europe.



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

Conclusiones: Los requisitos legales y de calidad de las mascarillas son suficientes para su uso seguro. Es necesario que el público general conozca estos requisitos para evitar el uso fraudulento de estos productos de alto consumo.

Introducción

El estallido de la COVID-19 causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se identificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019^{1,2}. Este virus, que causó inicialmente miles de muertos en China², se ha diseminado por todo el mundo³. El SARS-CoV-2 se propaga, principalmente, por gotas de Flügge emitidas al hablar, toser o estornudar sobre la superficie mucosa o conjuntiva de una persona susceptible, o bien por contacto directo con superficies contaminadas por estas gotas. Por ello, se han consensado como medidas de prevención y control de la infección el uso de las mascarillas, combinadas con otras medidas higiénicas y el distanciamiento físico^{4,6}.

Diferentes organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC)⁸ y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC)⁹, proponen, en población general sana, el uso de mascarillas higiénicas cuando no se pueda mantener una distancia de seguridad interpersonal de al menos 2 metros. En caso de usar mascarillas de un solo uso, éstas no deben reutilizarse y si se hace uso de mascarillas reutilizables se debe respetar el método y número máximo de lavados indicado por el fabricante¹⁰.

Las *Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en la comunidad en el contexto del COVID-19*¹⁰ elaboradas por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias recomiendan para la población general el uso de mascarillas higiénicas. El uso de mascarilla quirúrgica en personas sintomáticas, en personas en contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19, en residencias colectivas cerradas y establecimientos penitenciarios.

En la población que pertenezca a un grupo vulnerable para COVID-19 (personas mayores, personas con patologías crónicas y embarazadas), se recomienda el uso de mascarillas higiénicas, quirúrgicas¹⁰, o bien mascarillas de uso dual en función de ciertas condiciones que impliquen una falta de ventilación o un excesivo hacinamiento, como por ejemplo en los transportes públicos.

Desde un punto de vista sanitario, no será recomendable la utilización de mascarillas en niños menores de 3 años, en personas con dificultad respiratoria, en personas con discapacidad o con situación de dependencia, en personas que presenten alteraciones de conducta y cuando se desarrollen actividades que dificulten o impidan la utilización de mascarillas como practicar deporte intenso¹⁰. Por otro lado, la Orden SND/422/2020 regula las condiciones para el uso obligatorio de mascarilla durante la crisis de la COVID-19 y en su artículo 2 obliga al uso de mascarillas a las personas de 6 años en adelante¹¹.

En el presente trabajo se pretende revisar e informar sobre los requisitos de calidad y usos recomendados de los diferentes tipos de mascarillas con objeto de prevenir sobre los posibles peligros relacionados con el uso de mascarillas no conformes.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en el Boletín Oficial del Estado (BOE) para la normativa española, Eudralex para la europea y PubMed para artículos científicos. Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron "mascarillas" y "COVID", y se filtraron los documentos por fecha de publicación. Otras fuentes de información consultadas fueron la página web del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo, en concreto las "Guías para la fabricación y selección de mascarillas, protección ocular y facial, guantes y ropa de protección", la del Ministerio de Sanidad, así como las normas UNE de referencia. La documentación encontrada se clasificó según los diferentes tipos de mascarillas (higiénicas, quirúrgicas, equipos de protección individual).

Resultados

Los documentos de trabajo obtenidos en la revisión bibliográfica fueron: "Guías para la fabricación y selección de mascarillas, protección ocular y

Conclusions: The legal and quality requirements of the masks are sufficient for their safe use. It is necessary for the general public to know these requirements to avoid the fraudulent use of high consumption products.

facial, guantes y ropa de protección", "Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en la comunidad en el contexto del Covid-19", el documento "¿Qué debes tener en cuenta al comprar una mascarilla?", así como otros documentos de referencia del Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. Las normas UNE consultadas fueron: para mascarillas higiénicas, las UNE 0064-1, UNE 0064-2 y UNE 0065; para las mascarillas quirúrgicas, la Directiva 93/42 de productos sanitarios (PS), el Reglamento 2017/745 de PS y la norma UNE 14683:2019; para las mascarillas consideradas equipos de protección individual (EPI), el Reglamento 2016/425 relativo a los EPI.

Mascarillas higiénicas

Las mascarillas higiénicas están diseñadas para proteger a la persona que las lleva y a las de su entorno por limitar la emisión y entrada de gotas respiratorias. Cubren la boca, la nariz y la barbilla y suelen estar compuestas por una o varias capas de material textil. Pueden ser reutilizables y existen modelos para adultos y para población infantil¹⁰.

Aspectos legislativos

No se consideran PS ni EPI y no necesitan autorización. La vigilancia del mercado de este tipo de productos la realizan los servicios en materia de consumo de las comunidades autónomas. No pueden llevar el marcado CE¹² y deben cumplir con la normativa general de los productos de consumo.

Tipos de mascarillas higiénicas

a) Mascarillas no reutilizables

Deben cumplir con las especificaciones UNE 0064 *Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso*¹³ (Tabla 1). La UNE 0064-1 define las especificaciones para uso en adultos, y la UNE 0064-2 para el uso en niños.

Respecto a los materiales, están fabricadas con tejidos no tejidos y en ningún caso deben tener componentes elásticos. Un "no tejido" es un montaje fibroso, diseñado principalmente plano, al que se le ha dado un nivel designado de integridad estructural mediante medios físicos y/o mecánicos, excluyendo el tejido, tricotado o la fabricación de papel¹⁴.

b) Mascarillas higiénicas reutilizables

Sus especificaciones deben cumplir con la norma UNE 0065 *Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y niños. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso*¹⁵ (Tabla 1).

La mascarilla debe aguantar al menos cinco ciclos de lavado y secado manteniendo sus prestaciones y garantizando la eliminación del virus. Los métodos recomendados por el Ministerio de Sanidad son¹⁶:

1. Lavado y desinfección con detergente normal y agua a temperatura entre 60-90 °C.
2. Sumergir las mascarillas en una dilución de lejía 1:50 con agua tibia durante 30 minutos. Después lavar con agua y jabón y aclarar bien para eliminar cualquier resto de lejía y dejar secar.

Tabla 1. Criterios de aceptación para las mascarillas higiénicas reutilizables y no reutilizables descritos en las normas UNE 0064¹³ y UNE 0065¹⁵

Ensayos	Criterio de aceptación	
	No reutilizables	Reutilizables
Eficacia de filtración bacteriana (EFB), (%) (apartado 5.2.2 de la Norma UNE-EN 14683:2019+AC:2019)	≥ 95	≥ 90
Respirabilidad (Presión diferencial), (Pa/cm²) (apartado 5.2.3 de la Norma UNE-EN 14683:2019+AC:2019)	< 60	< 60

Tabla 2. Requisitos de funcionamiento de las mascarillas quirúrgicas²⁰

Ensayos	Tipo I	Tipo II	Tipo IIR
Eficacia de filtración bacteriana (EFB) en % Norma UNE EN 14683:2019+AC:2019	≥ 95	≥ 98	≥ 98
Presión diferencial (Pa/cm²) Norma UNE EN 14683:2019+AC:2019	< 40	< 40	< 60
Presión de resistencia a las salpicaduras (kPa) Norma UNE EN 14683:2019+AC:2019 ISO 22609:2004	No se precisa	No se precisa	≥ 16
Limpieza microbiana (ufc/g) Norma UNE EN 14683:2019+AC:2019 Norma UNE EN 11737-1:2018	≤ 30	≤ 30	≤ 30

Debido a la urgencia de disponer de productos desinfectantes con actividad viricida, el Ministerio de Sanidad estableció que se pueda utilizar, para este fin, cualquiera de los productos viricidas autorizados para PT2 (uso ambiental)¹⁷, que han pasado la Norma 14476 *Antisépticos y desinfectantes químicos. Ensayo cuantitativo de suspensión viricida de los antisépticos y desinfectantes químicos utilizados en medicina, y que se encuentran registrados para uso por el público en general.*

Mascarillas quirúrgicas

Tienen la consideración de PS, proporcionan una barrera para reducir al mínimo la transmisión directa de agentes infecciosos entre el personal quirúrgico y el paciente¹⁸.

Aspectos legislativos

Tienen la consideración de PS según la Directiva 93/42/CEE relativa a los PS, traspuesta al ordenamiento jurídico español a través del Real Decreto 1591/2009.

En 2017 se publicó el Reglamento (EU) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre PS y que deroga la Directiva 93/42/CEE. Estaba previsto que este reglamento fuera de aplicación en la Unión Europea a partir del 26 de mayo de 2020, pero se ha retrasado un año por el Reglamento (UE) 2020/561 para garantizar la disponibilidad permanente de PS en el mercado de la Unión en el contexto del brote de COVID-19 y de la crisis de salud pública derivada de éste.

Estas mascarillas deberán cumplir con los requisitos esenciales que les sean de aplicación en función de su finalidad prevista¹⁹.

Las mascarillas quirúrgicas están clasificadas como PS de clase I por considerarse de menor riesgo, y solamente se les requiere declaración UE de conformidad, que es una declaración del fabricante o su representante autorizado afirmando que cumple las obligaciones impuestas en la Directiva, y debe colocar el marcado CE en el producto.

Sus características de calidad deben cumplir con la Norma UNE-EN 14683:2019+AC:2019 *Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo*²⁰. El objetivo fundamental de su diseño es proteger el campo quirúrgico. En esta norma se especifica la construcción, diseño, requisitos de funcionamiento y métodos de ensayo.

Se clasifican en dos tipos (tipo I y tipo II) de acuerdo con su eficacia de filtración bacteriana (Tabla 2), y el tipo II se subdivide en resistente (tipo IIR) o no a las salpicaduras²⁰. En la tabla 2 se especifican los requisitos de funcionamiento de estas mascarillas.




La norma UNE EN 14683:2019 AC indica los siguientes ensayos a realizar para este tipo de mascarillas (respirabilidad, resistencia a las salpicaduras, carga biológica, biocompatibilidad).

Las mascarillas quirúrgicas tipo I deben emplearse sólo para pacientes y no están previstas para ser utilizadas por el personal de salud en un quirófano ni en otros entornos similares.

Mascarilla considerada equipo de protección individual

Mascarillas cuya finalidad sea proteger a las personas que las llevan frente a la inhalación de sustancias peligrosas²¹. En la tabla 3 se indican los diferentes tipos que existen:

Tabla 3. Tipos de mascarillas EPI. Tabla modificada de "Equipos de protección individual (EPI), productos sanitarios (PS) y otros"¹²

Producto	Tipos/Fotos	Especificaciones aplicables
Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas (<i>Mascarillas autofiltrantes</i>)	Clases: FFP1, FFP2 o FFP3. NR (un solo turno) o R (reutilizable). Con o sin válvula de exhalación 	EN149:2001+A1:2009
Protección respiratoria Medias máscaras con filtros de partículas	 Clases de filtros: P1, P2 o P3	EN140:1998+AC:1999 (máscara) EN143:2000+AC:2005+A1:2006 (filtro)
Máscaras completas con filtros de partículas		EN136:1998+AC:2003 (máscara) EN143:2000+AC:2005+A1:2006 (filtro)

Una media máscara filtrante cubre la nariz, la boca y el mentón, y puede constar de válvulas de inhalación y/o exhalación. Formada de material filtrante principalmente²². Debe garantizar un ajuste hermético independientemente de que la piel esté mojada y de que su cabeza esté en movimiento²².

Aspectos legislativos

Los EPI están regulados por el Reglamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a los EPI y deben llevar marcado CE conforme al mismo.

Para las mascarillas filtrantes de protección contra partículas, actualmente existe la norma armonizada EN 149:2001+A1:2009 *Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado*²², cuyo cumplimiento da presunción de conformidad con el Reglamento (UE) 2016/425.

Se contemplan tres tipos (tabla 3):

- FFP1: tienen una eficacia de filtración mínima del 78% y un porcentaje de fuga hacia el interior máximo del 22%. Suelen emplearse frente a partículas de material inerte.
- FFP2: tienen una eficacia de filtración mínima del 92% y un porcentaje de fuga hacia el interior máximo del 8%. Se utilizan frente a aerosoles de baja o moderada toxicidad.
- FFP3: tienen una eficacia de filtración mínima del 98% y un porcentaje de fuga hacia el interior máximo del 2%. Se utilizan frente a aerosoles de alta toxicidad.

Pueden llevar válvulas de inhalación y/o exhalación. Las hay de un solo uso o reutilizables y todas están catalogadas como EPI de categoría III²³.

La clasificación se hace en base a los ensayos de conformidad: fuga de partículas hacia el interior, compatibilidad con la piel, inflamabilidad, contenido de dióxido de carbono, ensayo de obstrucción y ensayo de ajuste.

Estas mascarillas pueden llevar una válvula de exhalación para reducir la humedad y el calor dentro de la mascarilla, proporcionando una mayor comodidad al usuario, y dándole la sensación de una menor resistencia respiratoria¹⁹. No son apropiadas para personas infectadas por la COVID-19. Su uso debe ser prioritario entre el personal sanitario²⁴.

Mascarillas de uso dual: EPI y PS

Se trata de mascarillas que cumplen con los estándares y requisitos tanto de los EPI como de PS.

Ante la emergencia de salud pública, el Ministerio de Industria, Comercio y Turismo determinó que, de forma excepcional y temporal, en determinados supuestos²⁵ puedan aceptarse EPI sin marcado CE reglamentario pero que cumplan otras normas armonizadas como pueden ser la NIOSH-42CFR84 o la GB2626-2006¹².

Discusión

Este estudio ha recopilado información de las fuentes de referencia para los parámetros de calidad de mascarillas en España. Para las mascarillas higiénicas, la norma UNE de referencia es la UNE 0064 para las no reutilizables y la UNE 0065 para las reutilizables. Los criterios de calidad se

basan en la eficacia de filtración bacteriana ($\geq 95\%$ para las no reutilizables versus $\geq 90\%$ reutilizables) y la presión diferencial ($< 60\%$ en ambas). Estas dos condiciones hacen que estas mascarillas constituyan una barrera de protección que actúa de dentro a fuera y de fuera a dentro, que junto a su factor de respirabilidad permite a la ciudadanía estar protegida²⁶. Por otro lado, están las mascarillas quirúrgicas, con calificación de PS y cuyos criterios de calidad, definidos en la UNE-EN 14683:2019, son parcialmente similares a las higiénicas. Para estas mascarillas, además de controlar la eficacia de filtración y presión diferencial, se debe vigilar la limpieza microbiana y la presión de resistencia a las salpicaduras para las IIR. Asimismo, deben ser fabricadas por compañías que trabajen bajo un sistema de aseguramiento de la calidad²⁷. Al inicio de la pandemia, debido a la escasez de estos productos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió autorizaciones expresas para mascarillas certificadas bajo otros estándares como los de Estados Unidos o China²⁸. Para las mascarillas autofiltrantes, el estándar de calidad es la UNE EN 149:2001. Es importante un ajuste adecuado a la cara para que pueda ejercer su función de filtración de partículas²⁴. Si tiene válvula de exhalación, el aire exhalado sale al ambiente directamente sin filtrar, por lo que estas mascarillas no son adecuadas para pacientes sospechosos, posibles o confirmados de infección por coronavirus, ya que no limitan su propagación²⁸. Al igual que ocurrió con las mascarillas quirúrgicas, al inicio de la pandemia se aceptaron EPI sin el marcado CE en base a normas armonizadas²⁸.

Tal y como recomiendan Márquez Peiró *et al.*²⁸, ante dudas sobre si la mascarilla podría ser un producto falsificado, se debe solicitar información adicional al fabricante o proveedor, como la declaración UE de conformidad, la autorización excepcional emitida por la autoridad competente, o resultados de laboratorios acreditados sobre los ensayos realizados.

Conclusiones

La aparición del virus de la COVID-19 y la recomendación del uso de mascarillas ha convertido a estos productos en indispensables mientras siga vigente la situación de pandemia. En el mercado se pueden encontrar diferentes tipos de mascarillas. Conocer los estándares de calidad por parte del consumidor, personal sanitario e importadores garantiza que éstos usen o trabajen con productos conformes con su normativa y evitando las mascarillas fraudulentas.

Financiación

Este artículo no ha recibido ninguna ayuda económica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Consolidar en un único documento todas las normas técnicas de calidad de las mascarillas para facilitar el ejercicio de los agentes económicos, profesionales sanitarios y ciudadanos en general.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Chinese National Health Commission (NHC). Number of new novel coronavirus cases continues to climb [página web]. Fecha de creación 02/02/2020 [Fecha de actualización 02/02/2020; Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/gzbd_index.shtml
3. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus (SARS-CoV-2) situation reports [página web]. Fecha de creación 20/01/2020 [Fecha de actualización 16/08/2020; Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
4. Choi SC, Ki M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of novel coronavirus disease (COVID-19) using mathematical model in Republic of Korea. *Epidemiol Health.* 2020;12:e2020011. DOI: 10.4178/epih.e2020011
5. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92:548-51. DOI: 10.1002/jmv.25722
6. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CK, Fung RO, Wai W, *et al.* Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:437-46. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00142
7. World Health Organization (WHO). Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19 [página web]. Fecha de creación 06/04/2020 [Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331789/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Using face masks in the community. Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks [página web]. Fecha de creación 08/06/2020 [Fecha de consulta 30/07/2020]. Dis-

- ponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-use-face-masks-community.pdf>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Masks to Help Slow the Spread of COVID-19 [página web]. Fecha de creación 28/06/2020 [Fecha de actualización 28/06/2020; Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>
 10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e innovación. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en la Comunidad en el contexto del COVID-19 [página web]. Fecha de creación 10/06/2020 [Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Recomendaciones_mascarillas_ambito_comunitario.pdf
 11. Orden SND/422/2020, de 19 de mayo, por la que se regulan las condiciones para el uso obligatorio de mascarilla durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, nº 142 (20 de mayo de 2020).
 12. Secretaría General de Industria y de la pequeña y mediana empresa. Ministerio de industria, Comercio y Turismo. Tabla resumen de productos: Equipos de protección individual (EPI), productos sanitarios (PS) y otros. Versión 2 [página web]. [Fecha de consulta 30/07/2020]. Disponible en: https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/industria/GuiaFabricacionEpi/Generalidades/Tabla_resumen_de_productos_EPI_y_PS_v2.pdf
 13. UNE 0064. Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063627>
 14. UNE-EN ISO 9092:2020 No tejidos. Vocabulario [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063767>
 15. UNE 0065 Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y niños. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063661>
 16. Ministerio de Sanidad. Limpieza y desinfección de Mascarillas higiénicas reutilizables. 15 abril 2020 [página web]. [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Limpieza_y_Desinfeccion_mascarillas_higienicas_reutilizables_.pdf
 17. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Productos virucidas autorizados en España. 6 agosto 2020 [página web]. [Fecha de consulta 08/08/2020] Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_virucidas.pdf
 18. Sociedad Galega de Medicina Preventiva. Uso de mascarillas quirúrgicas y máscaras FFP en las precauciones de aislamiento de los centros sanitarios. Guía de la COGAMP. Octubre 2015 [página web]. [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: http://files.sogamp.webnode.es/200000031-aa453ab3b3/GuiaMascarasSOGAMP_VES%20-281-29.pdf
 19. Directiva 93/42/CEE del Consejo, relativa a los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea nº 169 (12 de julio de 1993).
 20. UNE EN 14683:2019 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0062987%20/>
 21. Secretaría General de Industria y de la Pequeña y Mediana Empresa. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. Marcado CE de las mascarillas filtrantes de protección contra partículas (Equipos de Protección Individual, EPI) versión 2.1 [página web] [Fecha de consulta 31/07/2020]. Disponible en: https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID19/GuiaFabricacionEPIs/Mascarillas%20tipo%20EPI/2_mascarillas_tipo_EPI_como_legalizarlas_v2.1.pdf
 22. UNE-EN 149:2001+A1:2010. Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado [Fecha de consulta 01/08/2020]. Disponible en: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0044643>
 23. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Informe Técnico – Covid-19 y uso de mascarillas. 14 junio 2020 [página web] [Fecha de consulta 31/07/2020]. Disponible en: https://www.cofib.es/fixers_pagines/Mascarillas%20Preguntas%20frecuentes%204032020.pdf
 24. O'Dowd K, Nair KM, Forouzanmehr P, Mathew S, Grant J, Moran R, *et al.* Face Masks and Respirators in the Fight against the COVID-19 Pandemic: A Review of Current Materials, Advances and Future Perspectives. *Materials* (Basel). 2020;13:3363. DOI: 10.3390/ma13153363
 25. Resolución de 23 de abril de 2020, de la Secretaría General de Industria y de la Pequeña y Mediana Empresa, referente a los equipos de protección individual en el contexto de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, nº 115 (25 de abril de 2020).
 26. Mascarillas higiénicas: concepto y especificaciones. Documento del Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/COVID-19_HIGIENICAS_MASCARILLAS.pdf
 27. Santarsiero A, Ciambelli P, Donsi G, Quadri F, Briancesco R, D'Alessandro D, *et al.* Face masks. Technical, technological and functional characteristics and hygienic-sanitary aspects related to the use of filtering mask in the community. *Ann Ig.* 2020;32:472-520. DOI: 10.7416/ai.2020.2371
 28. Márquez Peiró JF, Gaspar Carreño M, García Cases S, Achau Muñoz R. Mascarillas: producto imprescindible en la pandemia COVID-19 / Masks: essential product in the pandemic COVID-19. *OFIL-LAPHAR.* 2020;3:189-91.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Face masks against the background of the COVID 19 pandemic: legal considerations about their use

Mascarillas en el contexto de la COVID-19: aspectos legales y utilización

Miriam Fraga-García¹, Amparo Náchter-Alonso^{2,3}, Octavio Díez-Sales^{2,3}

¹Healthcare Department, Government's Deputy Delegate's Office in the Valencia Region, Ministry of Regional Policy and Civil Service, Valencia, Spain. ²Department of Pharmacy, Pharmaceutical Technology and Parasitology, School of Pharmacy, University of Valencia, Valencia, Spain. ³Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Universitat Politècnica de València, Universitat de València, Valencia, Spain.

Author of correspondence

Miriam Fraga García
Calle Muelle de la Aduana, s/n
46024 Valencia, Spain.

Email:
f.garcia.miriam@gmail.com

Received 4 August 2020;
Accepted 29 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11553

How to cite this paper

Fraga-García M, Náchter-Alonso A, Díez-Sales O. Face masks against the background of the COVID 19 pandemic: legal considerations about their use. *Farm Hosp.* 2021;45(4):193-7.

Abstract

Objective: The objective of this article is to review the quality requirements and recommended uses of the different types of face masks with a view to helping optimize their use and facilitating identification of non-conforming products.

Method: A literature search was conducted in PubMed, the Spanish Official State Gazette and Eudralex. The websites of the Ministry of Industry, Commerce and Tourism and of the Ministry of Health, as well as the relevant UNE standards were also reviewed.

Results: The different types of face masks available on the market meet different regulatory requirements. Community masks are not considered medical devices or personal protective equipment and do not require marketing authorization. They do not carry a CE mark and need not comply with the general regulations applicable to consumer products. Surgical masks, for their part, must meet the quality criteria defined in UNE-EN standard 14683: 2019. According to Regulation (EU) 745/2017 they are class I devices, subject to an EU declaration of conformity, and must bear a CE mark. Filtering masks are considered category III personal protective equipment, regulated by Regulation (EU) 2016/425, and must also bear a CE mark. In spite the abundant regulations in place, market control instruments have detected counterfeit face masks, which means that public authorities and users should ask manufacturers or suppliers for additional information in case of doubt.

Resumen

Objetivo: Revisar los requisitos de calidad y usos recomendados de los diferentes tipos de mascarillas con objeto de optimizar su uso y facilitar la identificación de los productos no conformes.

Método: Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed, en el Boletín Oficial del Estado y Eudralex; se revisaron las páginas web de los Ministerios de Industria, Comercio y Turismo y Sanidad, así como las normas UNE.

Resultados: Los diferentes tipos de mascarillas que se pueden encontrar en el mercado se acogen a diferentes exigencias regulatorias. Las mascarillas higiénicas no se consideran productos sanitarios ni equipo de protección individual y no necesitan autorización. No llevan marcado CE y deben cumplir con la normativa general de los productos de consumo. Para las mascarillas quirúrgicas, los criterios de calidad están definidos en la UNE-EN 14683:2019, son productos sanitarios de clase I según el Reglamento (UE) 745/2017, se les requiere declaración UE de conformidad y debe colocar el marcado CE en el producto. Las mascarillas filtrantes son equipos de protección individual de categoría III, están reguladas por el Reglamento (UE) 2016/425 y deben llevar marcado CE conforme al mismo. Por otro lado, los instrumentos de control de mercado han detectado mascarillas fraudulentas, por ello, ante cualquier duda se debe solicitar información adicional al fabricante o proveedor.

KEYWORDS

Mask; SARS-CoV-2; Personal protective equipment; Medical devices; Legislation; Quality; Review; Europe.

PALABRAS CLAVE

Mascarillas; SARS-CoV-2; Productos sanitarios; Equipamiento protección individual; Legislación; Calidad; Revisión; Europa.



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

Conclusions: The legal and quality requirements of the masks are sufficient for their safe use. It is necessary for the general public to know these requirements to avoid the fraudulent use of high consumption products.

Introduction

The outbreak of COVID-19, caused by a new coronavirus named SARS-CoV-2, was first identified in Wuhan, China, in December 2019^{1,2}. The new virus, which started out by killing thousands in China², then went on to spread throughout the globe³. SARS-CoV-2 may be transmitted by Flügge droplets sprayed into the air when an infected individual talks, coughs or sneezes onto a susceptible person's mucosal or conjunctival membrane, or by direct contact with a surface that has been contaminated by such droplets. Measures adopted to prevent and control the spread of COVID-19 include the use of face masks, combined with other hygienic precautions, and social distancing^{4,6}.

Different international organizations, such as the World Health Organization (WHO)⁷, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)⁸, and the Centers for Disease Control and Prevention of the United States (CDC)⁹ advise that healthy individuals should wear face masks where social distancing of at least 2 meters cannot be maintained. They also warn that disposable face masks should not be reused and that use of reusable face masks must follow the manufacturers' recommendations with regard to the way they should be washed and the maximum number of washing cycles they may undergo¹⁰.

The Spanish Center for Coordination of Health Alerts and Emergencies has issued a series of recommendations on the use of face masks in the context of the COVID-19 pandemic¹⁰, which urge the general population to wear so-called community face masks. Use of surgical face masks is reserved for symptomatic persons, those in close contact with a confirmed case of COVID-19, and those living in collective residential facilities and penitentiary centers.

Persons belonging to a COVID-19 risk group (the elderly, persons with chronic conditions, pregnant women) are advised to use community, surgical¹⁰ or dual protection face masks depending on whether they are in a well-ventilated space or in a poorly ventilated and/or overcrowded environment such as a public transport vehicle.

From the healthcare point of view, face masks are not recommended in children aged 3 or below, people with respiratory conditions, persons with disabilities or who depend on caregivers or people with behavioral disorders. Their use is also advised against in the case of people engaging in activities that may complicate or prevent the use of face marks, such as intense exercise¹⁰. On the other hand, Order SND/422/2020 regulates the conditions under which face masks must compulsorily be worn during the COVID-19 crisis. Article 2 of the said Order imposes the obligatory use of face masks on persons aged 6 or above¹¹.

The present study was conducted to review and provide information on the quality requirements and recommended usage of the different types of face masks in order to prevent the potential risks inherent in their inappropriate use.

Methods

A search was carried out in the Spanish Official State Gazette (BOE) to review the existing regulation, and in Pubmed to identify scientific articles on the subject. The keywords used were "face masks" and "COVID," records being filtered by date of publication. Additional sources of information included the websites of the Ministry of Industry, Trade and Tourism (specifically the "Guidelines for the manufacturing and selection of face masks, face and eye protections, gloves, and safety outfits") and of the Ministry of Health, as well as the UNE reference standards. The retrieved records were classified according to the different types of face masks discussed [community, surgical, or personal protection equipment (PPE)-grade].

Results

The following records were retrieved from the literature review: the "Guidelines for the manufacturing and selection of face masks, face and eye protections, gloves, and safety outfits", the "Recommendations on the use of

Conclusiones: Los requisitos legales y de calidad de las mascarillas son suficientes para su uso seguro. Es necesario que el público general conozca estos requisitos para evitar el uso fraudulento de estos productos de alto consumo.

face masks in the community during the Covid-19 pandemic", a document titled "What should you take into consideration when buying a face mask?", as well as the reference documents of the Ministry of Industry, Trade and Tourism. UNE standards reviewed included: UNE 0064-1, UNE 0064-2, and UNE 0065 for community face masks; Directive 93/42 on medical devices (MDs), Regulation 2017/745 on MDs and UNE standard 14683:2019 for surgical face masks; and Regulation 2016/425 on PPE for face masks regarded as personal protection equipment.

Community face masks

Community face masks are designed to protect the wearer and those around them as they reduce the spread and inhalation of respiratory droplets. They cover the mouth, the nose, and the chin and comprise one or more layers of textile fabric. They may be reused and are marketed in specific adult and child models¹⁰.

Regulatory aspects

Community face masks are not considered MDs or PPE and do not require marketing authorization. Market surveillance of these masks is the responsibility of the consumer affairs authorities of the different regional administrations. They cannot bear a CE mark¹² and must comply with the general rules applicable to consumer products.

Types of community face masks

a) Single-use face masks

These face marks must meet the specifications of UNE standard 0064 *Non-reusable community masks. Materials, design, production, CE marking and use standards*¹³ (Table 1). UNE standard 0064-1 defines use specifications for adults and UNE standard 0064-2 defines use specifications for children.

As regards the materials, community masks are manufactured with non-woven fabric and must under no circumstances contain any elastic components. A "non-woven fabric" is a predominantly planar fibrous assembly that has been given a designed level of structural integrity by physical and/or mechanical means, excluding weaving, knitting or paper making¹⁴.

b) Reusable community face masks

These face masks must meet the specifications of UNE standard 0065 *Reusable community face masks for adults and children. Materials, design, production, CE marking and use standards*¹⁵ (Table 1).

These face masks must be able to endure at least five washing and drying cycles without compromise to their performance and ensuring complete virus eradication. The methods recommended by the Ministry of Health include¹⁶:

1. Washing and disinfection with ordinary detergent and water at 60-90 °C.

Table 1. Conformity criteria for single-use and reusable community face masks as described in UNE standards 0064¹³ and UNE 0065¹⁵

Tests	Conformity criteria	
	Single-use	Reusable
Bacterial filtration efficiency (BFE), (%) (section 5.2.2 of UNE EN standard 14683:2019+AC:2019)	≥ 95	≥ 90
Breathability (differential pressure), (Pa/cm²) (section 5.2.3 of UNE EN standard 14683:2019+AC:2019)	< 60	< 60

Table 2. Performance requirements for surgical face masks²⁰

Tests	Type I	Type II	Type IIR
Bacterial filtration efficiency (BFE) in % UNE EN standard 14683:2019+AC:2019	≥ 95	≥ 98	≥ 98
Differential pressure (Pa/cm²) UNE EN standard 14683:2019+AC:2019	< 40	< 40	< 60
Splash resistance pressure (kPa) UNE EN standard 14683:2019+AC:2019 ISO 22609:2004	Not required	Not required	≥ 16
Microbial cleanliness (ufc/g) UNE EN standard 14683:2019+AC:2019 UNE EN standard 11737-1:2018	≤ 30	≤ 30	≤ 30

2. Soaking the face mask in a 1:50 diluted bleach/warm water solution for 30 minutes. Afterwards, the face mask should be washed with abundant soap to remove any bleach and allowed to dry.

Given the urgent need of virucidal products the Ministry of Health established that any of the virucidal products authorized for disinfecting public and private spaces (PT2)¹⁷ and compliant with standard 14476 (*Chemical antiseptics and disinfectants. Quantitative virucidal suspension trial of chemical antiseptics and disinfectants used in medicine*) and authorized for use by the general public could be used for this purpose.

Surgical face masks

These face masks are considered MDs. They constitute a barrier against direct transmission of infectious agents between surgical staff and patients¹⁸.

Regulatory aspects

Their consideration as MDs stems from Directive 93/42/EEC on MDs, transposed to Spanish domestic legislation by Royal Decree 1591/2009.

Regulation (UE) 2017/745 of the European Parliament and of the Council on MDs came into force in 2017, superseding Directive 93/42/EEC. It was initially provided that the Regulation would start to apply from 26 May 2020, but following the outbreak of COVID-19, the EU adopted Regulation (EU) 2020/561 which postponed its entry into force by one year to guarantee unrestricted availability of MDs in the EU market in the context of the pandemic and the resulting public health crisis.

These face masks must comply with the essential requirements that may be applicable to them according to their intended use¹⁹.

Surgical face masks are classified as class I MDs on account of their lower risk. Manufacturers or their authorized representatives are only required to provide an EU declaration of conformity stating that the face masks in question meet the requirements of the Directive. These masks must bear a CE mark.

In terms of quality, these masks must comply with UNE EN standard 14683:2019+AC:2019 (*Surgical masks. Requirements and testing methods*)²⁰. The main purpose of these masks is to protect the surgical field. The standard specifies the procedures that must be followed in the manufacturing and design of these masks as well as all relevant performance requirements and testing methods.

They are classified into two types: type I and type II, depending on their bacterial filtration efficiency (Table 2). Type II surgical masks may be further classified as type IIR if they are splash resistant²⁰. Table 2 specifies the performance requirements for these face masks.




UNE EN standard 14683:2019 AC requires that these face masks be subjected to the following tests: breathability, splash resistance, biological load, and biocompatibility.

Type I surgical face masks should only be worn by patients and should be avoided by health personnel working in operating rooms or similar environments.

Personal protection equipment-grade face masks

These face masks are aimed at protecting wearers from inhalation of hazardous substances²¹. Table 3 describes the different kinds of PPE-grade face masks available:

Table 3. Types of PPE-grade masks. Adapted from *Equipos de protección individual (EPI), productos sanitarios (PS) y otros*²²

Product	Types/photos	Applicable specifications
Particle filtering half mask (self-filtering masks)	FFP1, FFP2 or FFP3 NR (non-reusable) or R (reusable) with or without exhalation valve 	EN149:2001+A1:2009
Respiratory protection Half mask with particulate filter	 Filter classes: P1, P2, P3	EN140:1998+AC:1999 (mask) EN143:2000+AC:2005+A1:2006 (filter)
Full mask with particulate filter		EN136:1998+AC:2003 (mask) EN143:2000+AC:2005+A1:2006 (filter)

A particle filtering half mask covers the nose, the mouth, and the chin, and may incorporate inhalation and/or exhalation valves. It is made almost entirely of filtering materials²². It should provide an airtight fit regardless of whether the wearer's face may be wet, or their head may be moving²².

Regulatory aspects

PPE is regulated by Regulation (EU) 2016/425 of the European Parliament and of the Council on PPE. PPE-grade face masks must bear a CE mark.

Use of particle filtering masks is currently regulated by harmonized EN standard 149:2001+A1:2009 *Respiratory protective devices. Filtering half masks to protect against particles. Requirements, testing, marking*²². Compliance with this standard provides presumption of conformity with Regulation (EU) 2016/425.

These face masks are divided into three categories (Table 3):

- FFP1: These face masks have a minimum filtration efficiency of 78% and a maximum inward leakage rate of 22%. They are normally used against inert particulate material.
- FFP2: These face masks have a minimum filtration efficiency of 92% and a maximum inward leakage rate of 8%. They are used against slightly or moderately toxic aerosols.
- FFP3: These face masks have a minimum filtration rate of 98% and a maximum inward leakage rate of 2%. They are used against highly toxic aerosols.

All of these masks may incorporate inhalation and/or exhalation valves. They may be single-use or reusable and they are all considered class III PPE²³. Classification is carried out on the basis on conformity tests: inward leakage rate, skin compatibility, flammability, CO₂ content, obstruction, and proper fit.

These face masks may incorporate an exhalation valve to reduce moisture and heat buildup inside the mask, providing the wearer with extra comfort and decreasing resistance to airflow¹⁹. They should not be used by persons infected with COVID-19. Their use should be reserved to healthcare staff²⁴.

Dual protection face masks: PPE and MD

These face masks must comply with the standards and requirements applicable to both PPE and MDs.

In the face of the COVID-19 public health emergency, the Ministry of Industry, Trade and Tourism established that it would exceptionally and for a limited period of time allow in certain specific cases²⁵ the distribution of PPE which does not bear the required CE mark but which complies with other harmonized standards such as NIOSH-42CFR84 or GB2626-2006¹².

Discussion

The information provided in the present study has been drawn from the standards regulating the quality requirements to be met by face masks distributed in Spain. The reference standards for community masks are UNE 0064 and UNE 0065, the former for single-use and the latter for reusable masks. Quality criteria are based on bacterial filtration efficiency

(≥ 95% for single-use vs. ≥ 90% for reusable masks) and differential pressure (< 60% for both). These two conditions ensure that these face masks confer both inbound and outbound protection which, together with their breathability factor, provide for adequate protection of the general population²⁶. As regards surgical face masks, which are considered MDs, their quality requirements —partially overlapping those of community face masks— are described in UNE-EN standard 14683:2019. Apart from strict monitoring of filtration efficiency and differential pressure, these face masks require surveillance of microbial cleanliness and, in the case of class IIR masks, splash resistance pressure. Manufacturers must also have some kind of quality assurance system in place²⁷. At the start of the pandemic, given the scarcity of these products, the Spanish Medicines Agency (AEMPS) exceptionally authorized face masks certified under other standards, such as those of the US or China, to be distributed in Spain²⁸. Self-filtering masks are regulated by UNE EN standard UNE EN 149:2001. Close fitting to the wearer's face is essential for these masks to properly perform their particle filtering function²⁴. If they are equipped with an exhalation valve, the exhaled air enters the environment without filtration, which makes these masks inappropriate for suspected, potential or confirmed COVID-19 patients as they do not prevent the spread of the virus²⁸. As in the case of surgical face masks, at the beginning of the pandemic the authorities allowed the distribution of PPE-grade masks without the required CE mark if they were compliant with other harmonized standards²⁸.

As recommended by Márquez Peiró *et al.*²⁸, when in doubt as to whether a certain face mask could be counterfeit, additional information, such as the EU conformity declaration, the marketing authorization issued by a competent authority or an accredited laboratory report of the performance tests performed, should be requested from the manufacturer or supplier.

Conclusions

The outbreak of COVID-19 and the recommendation of wearing face masks have made these products indispensable, which they will continue to be for the duration of the pandemic. Different types of face masks are available in the market. An understanding by consumers, healthcare practitioners and importers of the applicable quality standards will ensure that only regulation-compliant products are used and that counterfeit face masks are avoided.

Funding

This paper was not received any financial support.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The significance of this study lies in the fact that it consolidates in one single document all the technical standards applicable to face masks with a view to facilitating their implementation by economic agents, practitioners, and citizens at large.

Bibliography

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Chinese National Health Commission (NHC). Number of new novel coronavirus cases continues to climb [webpage]. Date created 02/02/2020 [Date updated 02/02/2020; Date consulted 07/30/2020]. Available at: http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/gzbd_index.shtml
3. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus (SARS-CoV-2) situation reports [webpage]. Date created 01/20/2020 [Date updated 08/16/2020; Date consulted 07/30/2020]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
4. Choi SC, Ki M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of novel coronavirus disease (COVID-19) using mathematical model in Republic of Korea. *Epidemiol Health.* 2020;12:e2020011. DOI: 10.4178/epih.e2020011
5. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92:548-51. DOI: 10.1002/jmv.25722
6. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, Cheng CK, Fung RO, Wai W, *et al.* Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:437-46. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00142
7. World Health Organization (WHO). Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19 [webpage]. Date created 04/06/2020 [Date consulted 07/30/2020]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331789/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
8. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Using face masks in the community. Reducing COVID-19 transmission from potentially asymptomatic or pre-symptomatic people through the use of face masks [webpage]. Date created 06/08/2020 [Date consulted 07/30/2020]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/using-face-masks-in-the-community>

- lable at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-use-face-masks-community.pdf>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Masks to Help Slow the Spread of COVID-19 [webpage]. Date created 06/28/2020 [Date updated 06/28/2020; Date consulted 07/30/2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>
 10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e innovación. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en la Comunidad en el contexto del COVID-19 [webpage]. Date created 06/10/2020 [Date consulted 07/30/2020]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Recomendaciones_mascarillas_ambito_comunitario.pdf
 11. Orden SND/422/2020, de 19 de mayo, por la que se regulan las condiciones para el uso obligatorio de mascarilla durante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, nº 142 (20 de mayo de 2020).
 12. Secretaría General de Industria y de la pequeña y mediana empresa. Ministerio de industria, Comercio y Turismo. Tabla resumen de productos: Equipos de protección individual (EPI), productos sanitarios (PS) y otros. Versión 2 [webpage]. [Date consulted 07/30/2020]. Available at: https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID-19/industria/GuiaFabricacionEPIs/Generalidades/Tabla_resumen_de_productos_EPI_y_PS_v2.pdf
 13. UNE 0064. Mascarillas higiénicas no reutilizables. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso [Date consulted 08/01/2020]. Available at: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063627>
 14. UNE-EN ISO 9092:2020 No tejidos. Vocabulario [Date consulted 08/01/2020]. Available at: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063767>
 15. UNE 0065 Mascarillas higiénicas reutilizables para adultos y niños. Requisitos de materiales, diseño, confección, marcado y uso [Date consulted 08/01/2020]. Available at: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0063661>
 16. Ministerio de Sanidad. Limpieza y desinfección de Mascarillas higiénicas reutilizables. 15 abril 2020 [webpage]. [Date consulted 08/01/2020]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Limpieza_y_Desinfeccion_mascarillas_higienicas_reutilizables_pdf.pdf
 17. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Productos viricidas autorizados en España. 6 agosto 2020 [webpage] [Date consulted 08/08/2020]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Listado_viricidas.pdf
 18. Sociedad Galega de Medicina Preventiva. Uso de mascarillas quirúrgicas y máscaras FFP en las precauciones de aislamiento de los centros sanitarios. Guía de la COGAMP. Octubre 2015 [webpage] [Date consulted 01/08/2020]. Available at: http://files.sogamp.webnode.es/200000031-aa453ab3b3/GuiaMascarasSOGAMP_vES%20-281-29.pdf
 19. Directiva 93/42/CEE del Consejo, relativa a los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea nº 169 (12 de julio de 1993).
 20. UNE EN 14683:2019 Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo [Date consulted 08/01/2020]. Available at: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0062987%20/>
 21. Secretaría General de Industria y de la Pequeña y Mediana Empresa. Ministerio de Industria, Comercio y Turismo. Marcado CE de las mascarillas filtrantes de protección contra partículas (Equipos de Protección Individual, EPI) versión 2.1 [webpage] [Date consulted 07/31/2020]. Disponible en: 221https://www.mincotur.gob.es/es-es/COVID19/GuiaFabricacionEPIs/Mascarillas%20tipo%20EPI/2_mascarillas_tipo_EPI_como_legalizarlas_v2.1.pdf
 22. UNE-EN 149:2001+A1:2010. Dispositivos de protección respiratoria. Medias máscaras filtrantes de protección contra partículas. Requisitos, ensayos, marcado [Date consulted 08/01/2020]. Available at: <https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma/?c=N0044643>
 23. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Informe Técnico – Covid-19 y uso de mascarillas. 14 junio 2020 [webpage] [Date consulted 07/31/2020]. Available at: https://www.cofib.es/fixters_pagines/Mascarillas%20Preguntas%20frecuentes%2004032020.pdf
 24. O'Dowd K, Nair KM, Forouzandeh P, Mathew S, Grant J, Moran R, *et al.* Face Masks and Respirators in the Fight against the COVID-19 Pandemic: A Review of Current Materials, Advances and Future Perspectives. *Materials* (Basel). 2020;13:3363. DOI: 10.3390/ma13153363
 25. Resolución de 23 de abril de 2020, de la Secretaría General de Industria y de la Pequeña y Mediana Empresa, referente a los equipos de protección individual en el contexto de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, nº 115 (25 de abril de 2020).
 26. Mascarillas higiénicas: concepto y especificaciones. Documento del Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH. Available at: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/COVID-19_HIGIENICAS_MASCARILLAS.pdf
 27. Santarsiero A, Ciambelli P, Donsi G, Quadri F, Briancesco R, D'Alessandro D, *et al.* Face masks. Technical, technological and functional characteristics and hygienic-sanitary aspects related to the use of filtering mask in the community. *Ann Ig.* 2020;32:472-520. DOI: 10.7416/ai.2020.2371
 28. Márquez Peiró JF, Gaspar Carreño M, García Cases S, Achau Muñoz R. Mascarillas: producto imprescindible en la pandemia COVID-19 / Masks: essential product in the pandemic COVID-19. *OFIL-LAPHAR.* 2020;3:189-91.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica

Classification of antineoplastic drug-induced tissue damage: a Consensus of the Spanish Oncology Pharmacy Group

Asunción Albert-Marí¹, M.ª Ángeles Gil-Lemus², David Conde-Estévez³,
Begoña San José-Ruiz², Inmaculada Jiménez-Pulido⁴, M.ª Jesús Esteban-Mensua⁵,
Ana Cristina Cercós-Lletí⁶, M.ª Sacramento Díaz-Carrasco⁷

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Vizcaya). España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. España. ⁴Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Elche (Alicante). España. ⁵Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Quirónsalud, Valencia. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. España. ⁷Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

Autor para correspondencia

M.ª Asunción Albert Marí
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Avda Fernando Abril Martorell, n° 106.
46026 Valencia. España.

Correo electrónico:
albert_asu@gva.es

Recibido el 22 de noviembre de 2020;
aceptado el 8 de marzo de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11625

Cómo citar este trabajo

Albert-Marí A, Gil-Lemus MA, Conde-Estévez D, San José-Ruiz B, Jiménez-Pulido I, Esteban-Mensua MJ, Cercós-Lletí AC, Díaz-Carrasco MS.
Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica. Farm Hosp. 2021;45(4):198-203.

Resumen

Objetivo: Realizar un consenso de expertos utilizando el método Delphi para la clasificación del potencial de daño tisular de los antineoplásicos que facilite la toma de decisiones ante una extravasación.

Método: El panel de evaluadores estaba formado por siete farmacéuticos del grupo de trabajo de extravasaciones. Otro actuó como coordinador. Se revisó la probabilidad de daño tisular a partir de ocho documentos de referencia. Se clasificaron en cuatro categorías: vesicante, irritante de alto riesgo, irritante de bajo riesgo y no irritante. Se realizaron dos rondas; tras éstas los fármacos con consenso < 70% se discutieron en grupo de forma no anónima. Se analizó para cada ronda: la mediana del grado de consenso y ámbito intercuartílico (AIQ₂₅₋₇₅), el grado de concordancia por categoría de daño tisular y el porcentaje de antineoplásicos con grado de consenso > 85% y del 100%. Se analizaron de forma separada los fármacos con discordancias de clasificación entre los documentos consultados. Se utilizó el programa estadístico SPSS v23.0.

Abstract

Objective: To reach at an expert consensus, using the Delphi method, for classifying the tissue-damaging potential of antineoplastic drugs, in order to facilitate the decision-making process in the event of extravasations.

Method: The panel of expert evaluators was made up of seven pharmacists belonging to the working group on extravasations. Other member served as coordinator. The likelihood of tissue damage was reviewed on the basis of eight reference documents. Four categories of drugs were established: vesicant (V); high risk irritant (HRI); low risk irritant (LRI) and non-irritant (NI). Two rounds of surveys were performed. The drugs with an agreement of less than 70% after the two rounds were discussed non-anonymously by the group. For each of the rounds the following was analysed: median of the degree of consensus and the interquartile range (IQR₂₅₋₇₅), degree of agreement by tissue damage category, and percentage of antineoplastics reaching a degree of consensus of over 85% and of 100%. Drugs whose classification differed in the various reference documents were assessed separately. SPSS v23.0 statistical software was used.

PALABRAS CLAVE

Técnica Delphi; Vesicantes; Irritantes; Extravasación de materiales diagnósticos y terapéuticos; Antineoplásicos; Cistostáticos; Quimioterapia; Lesión en tejidos blandos.

KEYWORDS

Delphi technique; Vesicant; Irritant; Extravasation of diagnostic and therapeutic materials; Antineoplastics; Cytostatics; Chemotherapy; Soft-tissue damage.



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

Resultados: Se evaluaron 71 antineoplásicos. En la primera ronda la mediana del grado de consenso fue 100% (AIQ_{25,75}: 71,4-100,0%) y en la segunda ronda 100% (AIQ_{25,75}: 85,7-100,0%). El porcentaje de antineoplásicos con consenso $\geq 85,7\%$ aumentó del 66,7% al 85,9% en la segunda ronda. Para los 30 antineoplásicos con discrepancias entre los documentos revisados, el grado de consenso aumentó del 71,4% (AIQ_{25,75}: 57,1-87,7%) al 100% (AIQ_{25,75}: 85,7-100,0%) en la segunda ronda. El porcentaje de antineoplásicos con concordancia $\geq 85,7\%$ pasó del 40,0% al 76,7%. Cuatro antineoplásicos presentaron consenso $< 70\%$. La clasificación final incluyó 17 fármacos como vesicantes, 15 como irritantes de alto riesgo, 13 como irritantes de bajo riesgo y 26 como no irritantes. El grado de acuerdo final fue $\geq 85,7\%$ en el 90,1% de los antineoplásicos y del 100% en el 74,6%.

Conclusiones: En este área de escasa evidencia y variabilidad la metodología Delphi permite alcanzar un consenso de clasificación del riesgo de daño tisular que facilita la toma de decisiones. Aproximadamente para el 90% de los antineoplásicos el grado de concordancia alcanzado por el panel de expertos fue $> 85\%$, y para el 74% de los antineoplásicos la concordancia fue del 100%, aportando una base sólida para las decisiones de manejo.

Introducción

El daño tisular relacionado con la extravasación de antineoplásicos es un evento adverso asociado a su administración intravenosa, siendo el riesgo muy variable. La gravedad puede ir desde un simple eritema hasta la necrosis tisular, requiriendo, incluso, desbridamiento quirúrgico¹. La incidencia de extravasaciones oscila entre el 0,10% y el 6,00% por vía periférica, siendo menor por vía central, entre el 0,26% y el 4,70%, pero con una mayor gravedad². Estas cifras se han reducido en los últimos años, situándose entre el 0,05% y el 5,00%, por las mejoras en formación y la implantación de estrategias para minimizar su incidencia³. La prevención es la mejor medida para el manejo de las extravasaciones, pero cuando se producen se requiere una actuación inmediata para evitar o minimizar el daño tisular asociado, que puede comprometer los resultados en salud del paciente, por posibles retrasos de los esquemas antineoplásicos, así como su calidad de vida y su seguridad.

En los hospitales se dispone de protocolos para el manejo de las extravasaciones, institucionales o regionales, aprobados de forma multidisciplinar, que guían en las actuaciones a implantar en función de la clasificación del daño tisular de los antineoplásicos implicados. Por tanto, conocer el riesgo de daño tisular es un aspecto importante para la toma de decisiones en los protocolos y en la práctica asistencial. Sin embargo, existe variabilidad en esta clasificación según la fuente consultada, e incluso en las categorías para clasificar los antineoplásicos según su potencial de daño tisular⁴⁻⁶, el cual suele definirse en base a la máxima toxicidad descrita. En función de la probabilidad de causar daño en caso de extravasación, los antineoplásicos se clasifican en tres categorías (vesicantes, irritantes y no irritantes) o cinco (vesicantes, exfoliantes, irritantes, inflamatorios y neutros), siendo la primera clasificación la más frecuente en la bibliografía. En el potencial de agresión tisular, si bien depende fundamentalmente del mecanismo de daño celular, influyen otras variables como la concentración, el volumen extravasado, el pH y la osmolaridad, entre otras^{7,8}, lo cual añade dificultad a su clasificación.

La información sobre el efecto y evolución de las extravasaciones está basada mayoritariamente en series de casos o casos aislados, con la excepción de dos pequeños ensayos clínicos realizados con dextrazoxano⁹. Se dispone de escasa información sobre el daño tisular en las fichas técnicas, algunos estudios están realizados en animales, que no son extrapolables al efecto en humanos, y otros son antiguos, con técnicas y métodos de administración que no son práctica habitual en la actualidad. Ante esta situación de escasa evidencia disponible y de diferentes clasificaciones propuestas en diferentes guías, el grupo de trabajo de extravasaciones del Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), se planteó utilizar la metodología Delphi para alcanzar un consenso de expertos en relación con la clasificación de daño tisular de los fármacos antineoplásicos.

El método Delphi es una metodología de consenso que se ha utilizado en el ámbito sanitario cuando la evidencia científica disponible es ausente,

Results: Seventy-one antineoplastics were evaluated. In the first round, the median for degree of consensus was 100.0% (IQR_{25,75}: 71.4-100.0%). In the second round, the median was 100.0% (IQR_{25,75}: 85.7-100.0%). The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 66.7% to 85.9% in the second round. For the 30 antineoplastics whose values differed in the reference documents, the degree of agreement increased from 71.4% (IQR_{25,75}: 57.1-87.7%) to 100.0% (IQR_{25,75}: 85.7-100.0%) in the second round. The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 40.0% to 76.7%. Four antineoplastics had a degree of agreement of less than 70.0%. The final classification of drugs per category, was: 17 vesicants; 15 HRI; 13 LRI; and 26 NI. The final degree of consensus was 85.7% or above for 90.1% of antineoplastics, and 100.0% for 74.6% of the same.

Conclusions: In this area of scarce evidence and high variability, the Delphi method allows for consensus in classifying tissue damage risk, thus making it easier to reach clinical decisions. In approximately 90% of the antineoplastics, the degree of consensus reached by the expert panel was 85% or above. In 74% of the antineoplastics, it was 100%. This provides solid ground for management decisions.

escasa o de baja calidad; en ese escenario, la experiencia y la calidad del juicio grupal se considera superior a la individual, al integrar conocimientos y experiencias de todos los miembros del grupo^{10,11}. Además, este método presenta una serie de ventajas al preservar el anonimato en la votación de los evaluadores, y por tanto la independencia en las decisiones de los miembros del grupo. Otras ventajas añadidas son que todos los panelistas tienen la misma oportunidad de contribuir a la decisión final, permite descentralizar el procedimiento y agregar la información y decisiones a través del resumen de los resultados¹². En el ámbito de la farmacia hospitalaria, esta metodología se ha utilizado para diseñar encuestas de satisfacción, establecer taxonomía de intervenciones farmacéuticas, seleccionar objetivos de formación o definir indicadores de calidad, entre otros¹³⁻¹⁶.

El objetivo del presente trabajo es realizar un consenso de expertos, utilizando el método Delphi, para la clasificación del potencial de daño tisular para los antineoplásicos que facilite la toma de decisiones ante una extravasación.

Métodos

Se aplicó el método Delphi modificado para realizar una clasificación del potencial de daño tisular por extravasación de los fármacos antineoplásicos, mediante consenso de expertos. El panel de evaluadores expertos estaba formado por siete farmacéuticos con capacitación en oncología que formaban parte del grupo de trabajo de extravasaciones de GEDEFO, con experiencia previa y publicaciones relacionadas con este tema. Otro miembro del grupo actuó como coordinador. El estudio se realizó de octubre a diciembre de 2019.

Para la clasificación del daño tisular de los antineoplásicos se seleccionaron ocho documentos de referencia, en base a un trabajo preliminar del grupo de trabajo: guías clínicas sobre extravasación publicadas por sociedades científicas o instituciones, bases de datos fuente de consulta habitual y artículos de referencia sobre extravasaciones^{4-6,17,21}. Además, se revisó la búsqueda bibliográfica en PubMed utilizada en la *Monografía de Prevención y Tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos* (términos de búsqueda: "Antineoplastic Agents"[Mesh] AND "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials"[Major]. Filtros: población: Humans; Idioma: English, French, Spanish; Filtros avanzados: Title "extravasation". Período: 01/01/2010-30/09/2019), para identificar riesgos emergentes o nuevas evidencias de daño tisular²².

En este consenso se ha adoptado la clasificación clásica de toxicidad tisular (vesicantes, irritantes, no irritantes), por ser la más frecuentemente utilizada en los trabajos y guías publicadas, pero con la modificación propuesta por Conde-Estévez *et al.*¹⁸, que distingue entre los antineoplásicos irritantes de alto y bajo riesgo, por las diferencias asociadas a su manejo para prevenir morbilidad en el paciente. Por tanto, se han clasificado los antineoplásicos en cuatro categorías según la probabilidad de daño tisular asociada a su extravasación: vesicantes (V), irritantes de alto riesgo (IAR),

Tabla 1. Definición de categorías de daño tisular en caso de extravasación

No irritantes (NI)	Antineoplásicos sin agresividad tisular; normalmente no causan irritación local cuando se extravasan.
Irritantes de bajo riesgo (IBR)	Aquellos que producen irritación local que puede cursar con dolor, sensación de quemazón, opresión, con o sin signos de inflamación local y flebitis, tanto en el punto de inyección como a lo largo de la vena, pero no suelen producir necrosis o ulceración.
Irritantes de alto riesgo (IAR)	Aquellos que tienen la capacidad que causar daño como los IBR, pero en los que se han descrito casos confirmados de lesiones compatibles con daño vesicante.
Vesicantes (V)	Capaces de producir necrosis tisular local o extensa con o sin ulceración, pérdida completa del grosor de la piel y estructuras subyacentes.

irritantes de bajo riesgo (IBR) y no irritantes (NI). La tabla 1 resume la definición de cada categoría. De la clasificación se han excluido los anticuerpos monoclonales conjugados con radiofármacos, al considerar que el daño tisular está asociado fundamentalmente a la radiación y su manejo difiere del resto de antineoplásicos, la hormonoterapia, fármacos no disponibles actualmente en el arsenal terapéutico, como la mecloretamina, y los antineoplásicos en fase de investigación. Los anticuerpos monoclonales no conjugados se consideraron para la clasificación como grupo.

El coordinador elaboró una tabla inicial donde se indicaba para cada antineoplásico la categoría de daño tisular asignada según los distintos documentos de referencia, que se remitió por correo electrónico a cada uno de los miembros del panel de expertos. A partir de la información contenida en este documento y su experiencia profesional cada evaluador emitió su clasificación (primera ronda), que remitió al coordinador. Este analizó el grado de acuerdo (porcentaje de evaluadores en la categoría más votada) y los comentarios de los miembros del grupo, y generó un nuevo documento indicando para cada antineoplásico la categoría con mayor puntuación y comentarios propuestos de forma anónima. Esta nueva información fue remitida de forma individual a cada experto para reevaluar o mantener su clasificación previa (segunda ronda).

Si al final de la segunda ronda, para algún antineoplásico la concordancia en la clasificación fue inferior al 70% (5/7 miembros del panel), se estudió de forma individual, buscando información adicional para la discusión en grupo de forma no anónima y toma de decisiones grupal.

Por último, la clasificación final se remitió a todos los miembros del grupo para la aprobación individual. Esta clasificación ha sido incluida en la *Monografía para la Prevención y Tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos*, elaborada por el grupo²².

Se analizaron, para cada ronda, la mediana del grado de consenso con su ámbito intercuartílico (AIQ₂₅₋₇₅) y, para cada categoría de daño tisular, los antineoplásicos según el grado de concordancia. Se calculó el porcentaje de antineoplásicos con grado de consenso superior al 85% y del 100%. Si el acuerdo es superior al 80% se considera consenso amplio^{1,23}. Se analizó de forma separada el consenso alcanzado considerando solo los fármacos que presentaban discordancias en la clasificación entre las distintas fuentes consultadas y el grado de acuerdo conseguido en estos.

El tratamiento estadístico se ha realizado con el programa estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, IBM Corporation, Armonk, NY).

Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión definidos se seleccionaron 71 antineoplásicos para evaluar su clasificación de riesgo de daño tisular, considerando los anticuerpos monoclonales no conjugados como un único agente. No se encontró, según la estrategia de búsqueda realizada, bibliografía adicional que aportase nueva información sobre el potencial de daño tisular de los antineoplásicos a clasificar. Los anticuerpos monoclonales no conjugados se clasificaron como NI por acuerdo unánime.

En la primera ronda, la mediana de grado de concordancia fue del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 71,4-100,0%). Del total de antineoplásicos evaluados, 18 fármacos se clasificaron como vesicantes, 13 como IAR, 14 como IBR y 26 como NI. En el 66,7% (48/71) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%. La concordancia fue del 100,0% para el 52,1% (37/71) de los antineoplásicos.

Treinta antineoplásicos (42,3%) presentaban variabilidad en la clasificación de daño tisular entre los diferentes documentos de referencia; en estos, la mediana del grado de concordancia fue del 71,4% (AIQ₂₅₋₇₅: 57,1-87,7%). De ellos, 3 fármacos se clasificaron como vesicantes, 10 como IAR, 8 como IBR y 9 como NI. En el 40,0% (12/30) el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%.

En la segunda ronda, la mediana de grado de concordancia fue del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%). Ninguno de los antineoplásicos modificó su clasificación en la segunda ronda, pero se incrementó el porcentaje de acuerdo. En el 85,9% (61/71) de los antineoplásicos analizados el grado de concordancia entre el grupo de expertos fue igual o superior al 85,7%; en el 71,8% (51/71) se alcanzó el 100,0% de consenso.

El grado de concordancia de los 30 antineoplásicos que presentaban variabilidad en su clasificación entre los documentos de referencia obtuvo una mediana del 100,0% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%) en la segunda ronda. Ninguno de los antineoplásicos modificó su clasificación. En el 76,7% (23/30) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%.

Las tablas 2 y 3 resumen el grado de concordancia en la clasificación de daño de riesgo tisular entre la primera y la segunda ronda para cada categoría de daño tisular. El porcentaje de concordancia es menor para las dos categorías de fármacos irritantes.

Al final de la segunda ronda, solamente 4 antineoplásicos presentaron un grado de consenso inferior al 70%: busulfán, carmustina, etopósido fosfato y treosulfán. Se discutieron en grupo de forma no anónima. Para carmustina y busulfán se consiguió un acuerdo del 100,0% y para treosul-

Tabla 2. Grado de concordancia en la clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación. Primera ronda

	Concordancia primera ronda					TOTAL
	42,9%	57,1%	71,4%	85,7%	100,0%	
No irritantes	1	1	5	3	16	26
Irritantes de bajo riesgo	0	2	3	5	4	14
Irritantes de alto riesgo	3	3	1	3	3	13
Vesicantes	1	2	1	0	14	18
TOTAL	5	8	10	11	37	71

Tabla 3. Grado de concordancia en la clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación. Segunda ronda

	Concordancia segunda ronda					TOTAL
	42,9%	57,1%	71,4%	85,7%	100,0%	
No irritantes	0	1	1	1	23	26
Irritantes de bajo riesgo	0	0	2	2	10	14
Irritantes de alto riesgo	0	1	3	4	5	13
Vesicantes	0	2	0	3	13	18
TOTAL	0	4	6	10	51	71

fán del 85,7%. El etopósido fosfato se mantuvo en un grado de acuerdo inferior al 70,0%.

El consenso final de la clasificación de antineoplásicos según capacidad de agresión tisular en caso de extravasación se resume en la tabla 4: 17 antineoplásicos se clasificaron como vesicantes, 15 como IAR, 13 como IBR y 26 como NI. En el 90,1% (64/71) de los antineoplásicos el grado de acuerdo de los revisores en la clasificación de daño tisular fue igual o superior al 85,7%. Para el 74,6% (53/71) de los antineoplásicos la concordancia fue del 100,0%.

Si lo referimos al análisis de los 30 antineoplásicos que presentaban variabilidad en la clasificación en la bibliografía, en el 86,7% (26/30) de los antineoplásicos el grado de concordancia fue igual o superior al 85,7%. En el 60,0% (18/30) el grado de acuerdo fue del 100,0%.

Discusión

El método Delphi es una metodología de consenso que permite tomar decisiones en situaciones de incertidumbre, ampliamente utilizada en el ámbito sanitario en general y de farmacia en particular. En este escenario, las opiniones de los miembros del panel de expertos pueden ayudar en la toma de decisiones y a generar ideas, y se ha utilizado para desarrollar directrices, generar guías, definir indicadores o interacciones clínicamente significativas^{1,23,26}.

No existe un método estándar para calcular el número de expertos necesarios para aplicar el método Delphi, depende del objetivo del estudio y de las fuentes disponibles¹⁰. En los trabajos publicados, el número de expertos es variable, oscilando entre 12-15^{12,14,25}, aunque, en general,

Tabla 4. Consenso de clasificación de antineoplásicos según su capacidad de agresión tisular en caso de extravasación

Vesicantes	Irritantes alto riesgo	Irritantes bajo riesgo	No irritantes
amsacrina	bendamustina	cabazitaxel	anticuerpos monoclonales no conjugados
carmustina	busulfán	CARBOplatino**	aflibercept
DACTINomicina	CISplatino*	etopósido**	aldesleukina
DAUNOrubicina	dacarbazina	etopósido fosfato	asparaginasa
DOXOrubicina	DAUNOrubicina LIPOSOMAL [§]	flourouracilo**	azacitidina
EPIrubicina	dexrazoxano	fotemustina	bleomicina
IDArubicina	DOCEtaxel	gemcitabina	bortezomib
mitoMICINA	DOXOrubicina LIPOSOMAL [§]	ifosfamida	brentuximab vedotin
mitoXANTRONA	(pegilada/no pegilada)	irinotecán	carfilzomib
PACLitaxel	estreptozocina	irinotecán NANOLIPOSOMAL	ciclofosfamida
trabectedina	melfalán	ixabepilona	citarabina
vinBLAStina	oxaliplatino	topotecán	cladribina
vinCRIStina	PACLitaxel ALBÚMINA	trióxido arsénico	clofarabina
vinCRIStina LIPOSOMAL [§]	trastuzumab emtansina		crisantaspasa
vindesina	treosulfán		eribulina
vinflunina			fludarabina
vinORELBina			gemtuzumab ozogamicin
			inotuzumab ozogamicin
			metotrexato
			nelarabina
			pegaspargasa
			pemetrexed
			pentostatina
			raltitrexed
			temsirolimus
			tiotepa

* Cisplatino: concentraciones mayores de 0,4 mg/ml se clasifican como vesicantes.

** Concentraciones elevadas de carboplatino (≥ 5 mg/ml), etopósido (≥ 10 mg/ml) o fluorouracilo, se asocian a mayor riesgo de daño tisular.

[§] Las presentaciones liposomales presentan menor riesgo de daño tisular, pero se dispone de escasa información.

se considera entre un mínimo de 7 y un máximo de 30 miembros^{10,13,16}. El número del panel de expertos del presente estudio cumple este criterio.

Respecto al número de evaluaciones hasta alcanzar el consenso, la mayoría de los estudios han utilizado dos olas o rondas, aunque también difiere entre los trabajos publicados; en general, en función del grado de consenso alcanzado, se detiene el proceso Delphi cuando se alcanza el consenso predefinido^{12,14,25,27}. En el presente trabajo, tras la segunda ronda, para más del 80% de los antineoplásicos se alcanzó un grado de consenso > 85%. Por categoría de agresión tisular, el grado de consenso alcanzado es menor para los antineoplásicos irritantes, tanto IAR como IBR; este hecho está relacionado con la subclasificación introducida dadas las diferencias en el manejo de la extravasación. Mader propone utilizar la clasificación clásica, por continuar siendo la más empleada, pero indica que otros autores proponen más categorías (cinco grados) en un intento de mejorar la clasificación y el manejo en caso de extravasación^{6,8}, objetivo perseguido en el presente estudio.

El grado de concordancia alcanzado considerado elevado es diferente para los distintos trabajos publicados, del 81,8% al 90,0%¹². Algunos autores proponen como umbral de consenso cuando se alcanza al menos el 80% de la concordancia²⁴. Cuando se utilizan valores numéricos (por ejemplo, puntuaciones como la escala de Likert) si la mediana es $\geq 77,77\%$ se considera apropiado¹¹. Se considera desacuerdo o que no se alcanza el consenso cuando al menos un tercio de los evaluadores discrepan del resto¹¹. Si aplicamos las cuatro categorías de recomendación y consenso según los criterios del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (de mayor a menor nivel de evidencia y consenso: 1, 2A, 2B y 3), las recomendaciones del presente panel de expertos se enmarcarían en categoría 2A para la mayoría de los antineoplásicos, al basarse en evidencia de bajo nivel, pero con consenso uniforme de clasificación²⁸.

Aunque el consenso de expertos se considera el nivel más bajo en la pirámide de evidencia, la fortaleza del consenso depende tanto de los *inputs* disponibles para los expertos (revisión sistemática, experimentos, experiencia personal, estudios cualitativos) como de los métodos utilizados para alcanzar el consenso²⁶. A pesar de sus limitaciones, el presente consenso es un punto de partida que establece una base práctica para realizar recomendaciones de manejo en caso de extravasación de los distintos antineoplásicos, con el objetivo de disminuir la variabilidad de la práctica asistencial.

Es importante destacar que tradicionalmente se ha clasificado en función de la toxicidad de mayor grado publicada, independientemente de su frecuencia real, aunque sea anecdótica o pudiese estar influida por otros factores del paciente o del procedimiento, que podrían condicionar el daño final y los resultados en el paciente. No es posible descartar un sesgo de publicación, de aquellos casos con consecuencias más graves tras la extravasación. Este sesgo puede afectar a la clasificación, sobrestimando el riesgo.

El factor determinante del daño tisular es el mecanismo de acción a nivel celular o molecular propio de cada citotóxico. Sin embargo, otros aspectos también contribuyen al daño tisular, como la concentración, el volumen extravasado, el pH (≤ 5 o ≥ 9), la osmolaridad (> 500 mOsm/l), los excipientes (el polisorbato 80 o el Cremophor EL[®] aumentan las propiedades irritantes), la formulación (liposomas), o el lugar y tiempo desde que se produce la extravasación hasta que se identifica⁷. Aunque estas variables no siempre están reflejadas en los casos publicados, pueden afectar al resultado y, por tanto, influir en la clasificación y en la variabilidad encontrada en la bibliografía.

Así, la distinción entre un antineoplásico vesicante o uno irritante no es absoluta, o bien depende de otros factores; por ejemplo, la concentración

es una variable que condiciona que el cisplatino se considere IAR si es $< 0,4$ mg/ml o vesicante en caso contrario, según la mayoría de las guías. Recientemente se ha sugerido que la administración de vincristina diluida reduce su potencial de daño tisular frente a la administración concentrada (1 mg/ml)²⁹. Las presentaciones liposomales se consideran con menor probabilidad de producir lesiones compatibles con daño vesicante, aunque no se distingue habitualmente entre la formulación pegilada frente a la no pegilada. El panel de expertos considera que las presentaciones liposomales presentan menor riesgo de daño tisular, aunque se dispone de escasa información y experiencia publicada. Esta información es todavía más limitada en los antineoplásicos recientemente incorporados en la práctica asistencial. En caso de no disponer de datos del riesgo de agresión tisular de un fármaco, se recomienda clasificarlo como irritante si causa flebitis y/o esclerosis en el lugar de inyección o a lo largo de la vena²². El panel de expertos recomienda incorporar la clasificación de daño tisular cuando se aprueba el uso de un nuevo medicamento antineoplásico en cada institución y actualizarla conforme se disponga de nueva información.

El único fármaco que finalmente mantuvo un consenso $< 70\%$ fue el etopósido fosfato, no incluido en muchos de los documentos de referencia revisados (o no diferenciado del etopósido estándar), seguramente por el mayor peso de la experiencia personal de los evaluadores frente a la clasificación de los documentos de referencia, al considerar que el excipiente del etopósido estándar contribuye también al potencial daño tisular.

El presente consenso de clasificación de riesgo tisular presenta diferencias relevantes respecto a las clasificaciones previas de los documentos de referencia: actualiza los fármacos incluidos, distingue los fármacos irritantes en dos categorías, IAR e IBR, en base a su manejo diferenciado, y utiliza una metodología de consenso explícita, ampliamente utilizada en el ámbito sanitario. Así, aplicando los mismos criterios de exclusión de este estudio a los fármacos clasificados en los documentos de referencia revisados, se han clasificado según riesgo de daño tisular 26 fármacos no incluidos en la base de datos Micromedex²¹ y 30 no incluidos en Uptodate²⁰, así como 15 fármacos más respecto a las guías más recientes o permanentemente actualizadas^{5,19}. La clasificación introducida distingue la gravedad potencial en el caso de extravasación de un agente antineoplásico irritante para orientar su manejo y posterior seguimiento¹⁸. Es para los fármacos irritantes donde existen mayores diferencias de clasificación entre las diversas guías, utilizando incluso diferentes terminologías, por ejemplo, irritantes con propiedades vesicantes, inflamatorios y exfoliantes⁶. Por último, en los documentos revisados no se especifica el método utilizado para realizar la clasificación del riesgo.

En conclusión, en este área de escasa evidencia y variabilidad de clasificación del riesgo de daño tisular entre diferentes documentos, la metodología Delphi de consenso de expertos permite facilitar la toma de decisiones al revisar diferentes fuentes de consulta habitual e incorporar la experiencia de los panelistas. En la clasificación final, aproximadamente para el 90% de los antineoplásicos el grado de concordancia alcanzado por el panel de expertos fue superior al 85%, y para el 74% de los antineoplásicos la concordancia fue del 100%, aportando una base sólida para las decisiones de manejo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0 (CTCAE) [monografía en Internet]. US: Department of Health and Human Services. National Cancer Institute; 2017 [consultado 11/12/2020]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11
2. Kraidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. 2016;7(11):87-97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i11.87
3. Kimmel J, Fleming P, Cuellar S, Anderson J, Haaf CM. Pharmacological management of anticancer agent extravasation: A single institutional guideline. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(2):129-38. DOI: 10.1177/1078155217690924
4. British Columbia Cancer Agency. Prevention and management of extravasation of chemotherapy [monografía en Internet]. Canadá: British Columbia Cancer Agency; 2016 [consultado 01/10/2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/III_20_ExtravasationManagement.pdf

5. Cancer Institute New South Wales (NSW). Extravasation Management V.4 [monografía en Internet]. Australia: Cancer Institute New South Wales; 2019 [consultado 16/12/2020]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/157-extravasation-management>
6. West of Scotland Cancer Network (WoSCAN) Cancer Nursing and Pharmacy Group. Chemotherapy extravasation guideline [monografía en Internet]. Scotland: West of Scotland Cancer Network; 2009 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <https://pdf4pro.com/view/chemotherapy-extravasation-guideline-2a98fa.html>
7. Smolders EJ, Benoist GE, Smit CCH, Ter Horst P. An update on extravasation: basic knowledge for clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm*. (pendiente de publicación, aceptado abril 2020). DOI: 10.1136/ejhp-2019-002152
8. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents; Compendium for Prevention and Management. 2ª ed. Austria: Springer-Verlag; 2010.
9. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidmann H, Rosti G, de Wit M, *et al*. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol*. 2007;18(3):546-50. DOI: 10.1093/annonc/mdl413
10. Valera-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med*. 2012; 1(2):90-5.
11. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(3):655-62. DOI: 10.1007/s11096-016-0257-x
12. Haines ST, Haines SL, MacLaughlin EJ, Van Amburgh JA. Recommendations for Evaluating Practice-Related Activities of Pharmacy Faculty: A Delphi Consensus. *Ann Pharmacother*. 2017;51(4):345-53. DOI: 10.1177/1060028016683496
13. Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés ML, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo RA. Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2015;39(3):152-6. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8366
14. Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo AL, Álvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortés ML. Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. *Farm Hosp*. 2016;40(6):544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
15. Covvey JR, Ryan M. Use of a Modified Delphi Process to Determine Course Objectives for a Model Global Health Course in a Pharmacy Curriculum. *Am J Pharm Educ*. 2018;82(8):973-82. DOI: 10.5688/ajpe6358
16. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100. DOI: 10.7399/fh.11163
17. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Supl 7):vii167-73. DOI: 10.1093/annonc/mds294
18. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp*. 2012;36(1):34-42. DOI: 10.1016/j.farma.2011.01.002
19. West Midlands Expert Advisory Group for Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT). Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy including Cytotoxic Agents [monografía en Internet]. England: National Health System; 2017 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/midlands/wp-content/uploads/sites/46/2019/05/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf>
20. Buter J, Steele KT, Chung KC, Elzinga K. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants. En: Saravese DMF, Collins KA (eds.) [monografía en Internet]. US: UpToDate, Waltham, MA; 2020 [consultado 17/12/2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/extravasation-injury-from-chemotherapy-and-other-non-antineoplastic-vesicants?search=extravasation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
21. Extravasation. Drug consult [monografía en Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2016 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/C24516/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D4A3E7/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PfActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1481&contentSetId=50
22. Albert-Marí A, Díaz-Carrasco MS, Cercós-Lleti AC, Conde-Estévez D, Esteban-Mensua MJ, Gil-Lemus MA, *et al*. Monografía Prevención y tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos. Grupo GEDEFO-SEFH [monografía en Internet]. Madrid: SEFH; 2020 [consultado 10/12/2020]. Disponible en: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/gedefo/index.php/monografia-de-extravasaciones>
23. Sconfianza LM, Adriaensen M, Albano D, Aparisi Gómez MP, Bazzocchi A, Beggs I, *et al*. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-Part II, elbow and wrist. *Eur Radiol*. 2020;30(4):2220-30. DOI: 10.1007/s00330-019-06545-6
24. Janke KK, Kelley KA, Sweet BV, Kuba SE. A Modified Delphi Process to Define Competencies for Assessment Leads Supporting a Doctor of Pharmacy Program. *Am J Pharm Educ*. 2016;80(10):1-8. DOI: 10.5688/ajpe8010167
25. Ignoffo R, Chan L, Knapp K, Chan E, Ip E, Bandy J, *et al*. Efficient and effective precepting of pharmacy students in acute and ambulatory care rotations: A Delphi expert panel study. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(19):1570-8. DOI: 10.2146/ajhp170181
26. Jorm AF. Using the Delphi expert consensus method in mental health research. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(10):887-97. DOI: 10.1177/0004867415600891
27. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Albetri C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0020476
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Categories of Evidence and Consensus [monografía en Internet]. Jenkintown, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017 [consultado 12/12/2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx
29. Gilbar PJ, Carrington CV. The incidence of extravasation of vinca alkaloids supplied in syringes or mini-bags. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(2):113-8. DOI: 10.1177/1078155206070448



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Classification of antineoplastic drug-induced tissue damage: a Consensus of the Spanish Oncology Pharmacy Group

Clasificación del daño tisular de antineoplásicos: Consenso del Grupo Español de Farmacia Oncológica

Asunción Albert-Marí¹, M.^ª Ángeles Gil-Lemus², David Conde-Estévez³, Begoña San José-Ruiz², Inmaculada Jiménez-Pulido⁴, M.^ª Jesús Esteban-Mensua⁵, Ana Cristina Cercós-Lletí⁶, M.^ª Sacramento Díaz-Carrasco⁷

¹Department of Pharmacy, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo (Vizcaya). Spain. ³Department of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona. IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona. Spain. ⁴Department of Pharmacy, Hospital General Universitario de Elche (Alicante). Spain. ⁵Department of Pharmacy, Hospital Quirónsalud, Valencia. Spain. ⁶Department of Pharmacy, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. Spain. ⁷Department of Pharmacy, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. Spain.

Author of correspondence

M.^ª Asunción Albert Marí
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Avda Fernando Abril Martorell, n° 106.
46026 Valencia. Spain

Email:
albert_asu@gva.es

Received 22 November 2020;
Accepted 8 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11625

How to cite this paper

Albert-Marí A, Gil-Lemus MA, Conde-Estévez D, San José-Ruiz B, Jiménez-Pulido I, Esteban-Mensua MJ, Cercós-Lletí AC, Díaz-Carrasco MS.
Classification of antineoplastic drug-induced tissue damage: a Consensus of the Spanish Oncology Pharmacy Group. Farm Hosp. 2021;45(4):198-203.

Abstract

Objective: To reach an expert consensus, using the Delphi method, for classifying the tissue-damaging potential of antineoplastic drugs, in order to facilitate the decision-making process in the event of extravasations.

Method: The panel of expert evaluators was made up of seven pharmacists belonging to the working group on extravasations. Other member served as coordinator. The likelihood of tissue damage was reviewed on the basis of eight reference documents. Four categories of drugs were established: vesicant (V); high risk irritant (HRI); low risk irritant (LRI) and non-irritant (NI). Two rounds of surveys were performed. The drugs with an agreement of less than 70% after the two rounds were discussed non-anonymously by the group. For each of the rounds the following was analysed: median of the degree of consensus and the interquartile range (IQR₂₅₋₇₅), degree of agreement by tissue damage category, and percentage of antineoplastics reaching a degree of consensus of over 85% and of 100%. Drugs whose classification differed in the various reference documents were assessed separately. SPSS v23.0 statistical software was used.

Resumen

Objetivo: Realizar un consenso de expertos utilizando el método Delphi para la clasificación del potencial de daño tisular de los antineoplásicos que facilite la toma de decisiones ante una extravasación.

Método: El panel de evaluadores estaba formado por siete farmacéuticos del grupo de trabajo de extravasaciones. Otro actuó como coordinador. Se revisó la probabilidad de daño tisular a partir de ocho documentos de referencia. Se clasificaron en cuatro categorías: vesicante, irritante de alto riesgo, irritante de bajo riesgo y no irritante. Se realizaron dos rondas; tras éstas los fármacos con consenso < 70% se discutieron en grupo de forma no anónima. Se analizó para cada ronda: la mediana del grado de consenso y ámbito intercuartílico (AIQ₂₅₋₇₅), el grado de concordancia por categoría de daño tisular y el porcentaje de antineoplásicos con grado de consenso > 85% y del 100%. Se analizaron de forma separada los fármacos con discordancias de clasificación entre los documentos consultados. Se utilizó el programa estadístico SPSS v23.0.

KEYWORDS

Delphi technique; Vesicant; Irritant; Extravasation of diagnostic and therapeutic materials; Antineoplastics; Cytostatics; Chemotherapy; Soft-tissue damage.

PALABRAS CLAVE

Técnica Delphi; Vesicantes; Irritantes; Extravasación de materiales diagnósticos y terapéuticos; Antineoplásicos; Citosfáticos; Quimioterapia; Lesión en tejidos blandos.



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: Seventy-one antineoplastics were evaluated. In the first round, the median for degree of consensus was 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 71.4-100.0%). In the second round, the median was 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 85.7-100.0%). The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 66.7% to 85.9% in the second round. For the 30 antineoplastics whose values differed in the reference documents, the degree of agreement increased from 71.4% (IQR₂₅₋₇₅: 57.1-87.7%) to 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 85.7-100.0%) in the second round. The percentage of antineoplastics with a consensus of 85.7% or above increased from 40.0% to 76.7%. Four antineoplastics had a degree of agreement of less than 70.0%. The final classification of drugs per category, was: 17 vesicants; 15 HRI; 13 LRI; and 26 NI. The final degree of consensus was 85.7% or above for 90.1% of antineoplastics, and 100.0% for 74.6% of the same.

Conclusions: In this area of scarce evidence and high variability, the Delphi method allows for consensus in classifying tissue damage risk, thus making it easier to reach clinical decisions. In approximately 90% of the antineoplastics, the degree of consensus reached by the expert panel was 85% or above. In 74% of the antineoplastics, it was 100%. This provides solid ground for management decisions.

Introduction

Tissue damage associated with antineoplastic extravasation is an adverse event related with intravenous drug administration, whose risk varies greatly. Severity may range from mere erythema to tissue necrosis that even requires surgical debridement¹. The incidence of extravasations reported is between 0.10% and 6.00% in peripheral venous administrations. In central venous administrations it is lower (0.26% to 4.7%) but more severe². These values have come down in recent years, and currently range between 0.05% and 5.00%, thanks to improvements in training and to the implementation of strategies to minimise the incidence of extravasations³. Prevention is the best way to manage extravasations, but immediate action is necessary when they occur, in order to avoid or minimise associated tissue damage, which can compromise the clinical outcome of patients due to potential delays in their antineoplastic regimen, and also affect their safety and their quality of life.

Hospitals have protocols for the management of extravasations. These may be institutional or regional, and are approved by multidisciplinary consensus, serving as a guide for implementation on the basis of the tissue-damage classification of the involved drugs. It is therefore important to be familiar with the risk of tissue damage, with a view to making decisions relating to protocols and clinical practice. However, classifications vary depending on the source of reference, and there is even variability in the categories used to classify antineoplastics in terms of their potential for causing tissue damage^{4,6}, which is usually defined on the basis of maximum described toxicity levels. Depending on the probability of extravasation-related damage, antineoplastics are classified in three categories (vesicant, irritant and non-irritant) or five (vesicant, exfoliant, irritant, inflammatory, and neutral). The first of these two classifications is the most frequently used in the literature. Regarding potential for tissue aggression, and although this depends mainly on the type of cell-damage mechanism involved, a series of variables come into play: concentration, extravasated volume, and pH and osmolarity, among others^{7,8}. This adds further difficulty to antineoplastic classification.

Information on the effect and evolution of extravasations is largely based on cases series or case reports, with the exception of two small clinical trials involving dexrazoxane⁹. Little information is available regarding tissue damage in the technical description sheets of drugs. In some instances, data are derived from animal studies, which cannot be extrapolated to humans, while in other cases they are taken from outdated studies based on techniques and administration methods that are no longer in current use. In view of the scarcity of evidence and the degree of variability among the classifications proposed in the different guidelines, the working group on extravasations of the Spanish Oncology Pharmacy Group (GEDEFO), belonging to the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH), decided to apply the Delphi methodology to arrive at a consensus with regard to the tissue damage classification of antineoplastic drugs.

Resultados: Se evaluaron 71 antineoplásicos. En la primera ronda la mediana del grado de consenso fue 100% (AIQ₂₅₋₇₅: 71,4-100,0%) y en la segunda ronda 100% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%). El porcentaje de antineoplásicos con consenso \geq 85,7% aumentó del 66,7% al 85,9% en la segunda ronda. Para los 30 antineoplásicos con discrepancias entre los documentos revisados, el grado de consenso aumentó del 71,4% (AIQ₂₅₋₇₅: 57,1-87,7%) al 100% (AIQ₂₅₋₇₅: 85,7-100,0%) en la segunda ronda. El porcentaje de antineoplásicos con concordancia \geq 85,7% pasó del 40,0% al 76,7%. Cuatro antineoplásicos presentaron consenso $<$ 70%. La clasificación final incluyó 17 fármacos como vesicantes, 15 como irritantes de alto riesgo, 13 como irritantes de bajo riesgo y 26 como no irritantes. El grado de acuerdo final fue \geq 85,7% en el 90,1% de los antineoplásicos y del 100% en el 74,6%.

Conclusiones: En este área de escasa evidencia y variabilidad la metodología Delphi permite alcanzar un consenso de clasificación del riesgo de daño tisular que facilita la toma de decisiones. Aproximadamente para el 90% de los antineoplásicos el grado de concordancia alcanzado por el panel de expertos fue $>$ 85%, y para el 74% de los antineoplásicos la concordancia fue del 100%, aportando una base sólida para las decisiones de manejo.

The Delphi method is an expert consensus technique that has been used in the field of healthcare when scientific evidence is either not available, scarce, or poor in quality; in such scenarios, the experience and accuracy of group judgements is considered to be superior to those of individual approaches, since they bring together the knowledge and experience of all group members^{10,11}. In addition, the method preserves voting anonymity among the evaluators, thereby guaranteeing independent decisions on the part of group members. Other advantages include the fact that all panelists have equal opportunities when contributing to the final decision, and that the procedure is decentralised, with information and decisions being aggregated by summarising the results¹². This methodology has been used in the hospital pharmacy practice to design satisfaction surveys, set up the taxonomy for pharmaceutical interventions, select training goals, or define quality indicators, among other objectives¹³⁻¹⁶.

The goal of the present paper is to establish a consensus of experts, by using the Delphi method, that can be used to classify the tissue-damaging potential of antineoplastic drugs, in order to facilitate the decision-making process in the event of extravasations.

Methods

The modified Delphi method was applied to classify antineoplastic drugs according to their potential for extravasation-related tissue damage, based on a consensus of experts. The panel of expert evaluators included seven pharmacists with oncological training, who were members of the GEDEFO's Extravasation Working Group and had previous expertise and publications dealing with this issue. Other of the group members served as coordinator. The study was carried out from October to December of 2019.

For the classification of antineoplastic drug-induced tissue damage, eight reference documents were selected, following preliminary research by the working group, which involved the examination of clinical extravasation guidelines published by scientific societies or institutions, routinely used databases, and reference papers dealing with extravasations^{4,6,17,21}. In addition, and in order to identify emerging risks or new tissue-damage evidence, the scientific bibliographical search used in the *Monograph for Prevention and Treatment in cases of antineoplastic extravasations* was reviewed on PubMed database (search terms: "Antineoplastic Agents" [Mesh] AND "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials" [Majr]. Filters: population, humans; language: English, French, Spanish. Advanced filters: title "extravasation". Period: 01/01/2010-30/09/2019)²².

The present consensus has adopted the standard classification of tissue toxicity (vesicant, irritant, non-irritant) since it is the most frequently used in published studies and guidelines, but includes the modification proposed by Conde-Estévez *et al.*¹⁸, which distinguishes between high-risk and low-risk irritant antineoplastics, because of the differences in the management to prevent potential patient morbidity. Antineoplastics have therefore

Table 1. Definition of tissue-damage categories in cases of extravasation

Non-irritant (NI)	Antineoplastics with no tissue aggression potential; they do not normally cause irritation when extravasated.
Low risk irritant (LRI)	Antineoplastics that can cause local irritation that may be associated with pain, a burning sensation or pressure, with or without signs of local inflammation and phlebitis, both at the injection site and along the vein; no necrosis or ulceration develop in most cases.
High risk irritant (HRI)	Antineoplastics that can cause damage such as is associated with LRI drugs, with confirmed cases having been described of lesions that are compatible with vesicant damage.
Vesicant (V)	Antineoplastics that may cause local or extensive tissue necrosis, with or without ulceration, and complete loss of skin thickness and underlying structures.

been classified in four categories, depending on the probability of tissue damage in the event of extravasation: vesicant (V); high risk irritant (HRI); low risk irritant (LRI); and non-irritant (NI). Table 1 summarises the definition for each category. Radionuclide conjugated monoclonal antibodies have been excluded from the classification, since tissue damage is in their case mainly associated with radiation, and their management differs from that of the rest of antineoplastics, hormone therapy, drugs that are currently not available in the therapeutic armamentarium, such as mechlorethamine, and investigational antineoplastic agents. Non-conjugated monoclonal antibodies were considered as a single group in terms of the classification.

The coordinator prepared an initial table indicating the category of tissue damage assigned to each antineoplastic on the basis of the eight reference documents, and this was sent by e-mail to each of the expert panel members. Based on the information included in that document, and on their own professional experience, evaluators issued their classifications (first round) which were returned to the coordinator. The latter examined the degree of agreement (percentage of evaluators in the most voted category) and the comments of group members, and issued a new document indicating the category with the highest score for each antineoplastic and including comments that were proposed anonymously. This new information was sent individually to each expert, for re-evaluation or confirmation of his/her previous classification (second round).

If agreement in the classification of any given antineoplastic was lower than 70% (5/7 members of the panel) at the end of the second round, the case was appraised individually, on the basis of additional information research and non-anonymous group discussion, and a joint decision was reached.

Finally, the definitive classification was sent to all group members, for individual approval. This classification has been included in the *Monograph for Prevention and Treatment in cases of antineoplastic extravasations* that was prepared by the group²².

In each round, the median of the degree of consensus with the interquartile range (IQR₂₅₋₇₅) was examined, and for each category of tissue-damage risk the rate for agreement was analysed. The percentage of antineoplastics with a consensus of above 85%, and of 100%, was calculated. If agreement was above 80%, consensus was considered to be strong^{11,23}. A separate analysis of the consensus achieved was performed considering only the drugs with discrepancies between their classification in the different reference documents and the rate for agreement reached.

Statistical work was performed using IBM SPSS v23.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows, IBM Corporation, Armonk, NY).

Results

After applying the defined exclusion criteria, 71 antineoplastics were selected to evaluate their tissue-damage risk, non-conjugated monoclonal antibodies were considered a single agent. On the basis of the search strategy that was employed, no additional literature was found to provide new information regarding the tissue-damaging potential of the antineoplastics that were being classified. Non-conjugated monoclonal antibodies were classified, by unanimous agreement, as NI.

In the first round, the median rate of consensus was 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 71.4-100.0%). Of the total amount of evaluated antineoplastics, 18 drugs were classified as vesicant, 13 as HRI, 14 as LRI, and 26 as NI. In 66.7% (48/71) of the antineoplastics, the rate for agreement was 85.7% or above. Consensus was 100.0% in 52.1% (37/71) of the antineoplastics.

Thirty antineoplastics (42.3%) exhibited tissue-damage classification variability in the different reference documents; in these, the median rate for agreement was 71.4% (IQR₂₅₋₇₅: 57.1-87.7%). Of the 30 drugs, 3 were classified as vesicant, 10 as HRI, 8 as LRI, and 9 as NI. In 40.0% of them (12/30), the rate of consensus was 85.7% or above.

In the second round, the median rate of consensus was 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 85.7-100.0%). None of the antineoplastics modified their classification in the second round, but the percentage of agreement increased. In 85.9% (61/71) of the analysed antineoplastics, the degree of consensus among the experts was 85.7% or above; in 71.8% (51/71) a consensus of 100.0% was reached.

The median for rate of consensus of the 30 antineoplastics whose classification varied in the reference documents was 100.0% (IQR₂₅₋₇₅: 85.7-100.0%) in the second round. None of the antineoplastics changed their classification. In 76.7% (23/30) of the antineoplastics, the rate for agreement was 85.7% or above.

Tables 2 and 3 show the rate for agreement in the classification of tissue-damage risk between the first and second round for each category of tissue damage. The agreement percentage is lower for both categories of irritant drugs.

At the end of the second round, only four antineoplastics exhibited a degree of consensus that was below 70%: busulfan, carmustine, etoposide phosphate, and treosulfan. They were subject to non-anonymous group discussion. For carmustine and busulfan a consensus of 100.0% was reached;

Table 2. Rate for agreement in the classification of antineoplastics according to their tissue-aggression potential in cases of extravasation. First round

	Agreement in the first round					TOTAL
	42.9%	57.1%	71.4%	85.7%	100.0%	
Non-irritant	1	1	5	3	16	26
Low risk irritant	0	2	3	5	4	14
High risk irritant	3	3	1	3	3	13
Vesicant	1	2	1	0	14	18
TOTAL	5	8	10	11	37	71

Table 3. Rate for agreement in the classification of antineoplastics according to their tissue-aggression potential in cases of extravasation. Second round

	Agreement in the second round					TOTAL
	42.9%	57.1%	71.4%	85.7%	100.0%	
Non-irritant	0	1	1	1	23	26
Low risk irritant	0	0	2	2	10	14
High risk irritant	0	1	3	4	5	13
Vesicant	0	2	0	3	13	18
TOTAL	0	4	6	10	51	71

consensus for treosulfan was 85.7%. In the case of etoposide phosphate, the level of agreement remained below 70.0%.

The final consensus on the classification of the antineoplastics, according to their potential for causing tissue damage in the event of extravasation, is summarised in table 4: 17 were classified as vesicants; 15 as HRI; 13 as LRI; and 26 as NI. In 90.1% of the antineoplastics (64/71) the rate for agreement of the reviewers, regarding tissue damage classification, was 85.7% or above. In 74.6% of the drugs (53/71) consensus was 100.0%.

If we refer these values to the analysis of the 30 antineoplastics which exhibited variability in their classification in the literature, we find that in 86.7% of them (26/30) the rate of consensus was 85.7% or above. In 60.0% (18/30) it was 100.0%.

Discussion

The Delphi method is a consensus methodology that allows for decision-making in scenarios of uncertainty, and is widely used in healthcare in general and pharmacy in particular. In that context, the opinions of the expert panel members may help professionals to make decisions and generate new ideas, and the method has been used to develop guidelines, design guides, and define indicators or clinically significant interactions^{11,23,26}.

There is no standard method for calculating the number of experts needed in order to apply the Delphi method; this depends on the objective of the study and the sources available¹⁰. In published studies, the number of experts varies, and usually includes about 12 to 15^{12,14,25}, although in gene-

Table 4. Consensus on classification of antineoplastics according to their tissue-aggression potential in cases of extravasation

Vesicant	High risk irritants	Low risk irritants	Non irritant
amsacrine	bendamustine	arsenic trioxide	afibercept
carmustine	busulfan	cabazitaxel	aldesleukine
DACTINomycin	CISplatin*	CARBOplatin**	asparaginase
DAUNOrubicin	dacarbazine	etoposide**	azaCITIDine
DOXOrubicin	DAUNOrubicin LIPOSOMAL ^{&}	etoposide phosphate	bleomycin
epirubicin	dexrazoxane	flourouracil**	bortezomib
IDArubicin	DOCEtaxel	fotemustine	brentuximab vedotin
mitomycin	DOXOrubicin LIPOSOMAL ^{&}	gemcitabine	carfilzomib
mitoXANTRONE	(pegylated/non pegylated)	ifosfamide	cladribine
PACLitaxel	melphalan	irinotecan	clofarabine
trabectedin	oxaliplatin	irinotecan LIPOSOMAL	crisantaspase
vinBLASTine	PACLitaxel albumin-bound	ixabepilone	cyclophosphamide
vinCRISTine	streptozocin	topotecan	cytarabine
vinCRISTine LIPOSOMAL ^{&}	trastuzumab emtansine		eriBULin
vindesine	treosulfan		fludarabine
vinflunine			gemtuzumab ozogamicin
vinorelbine			inotuzumab ozogamicin
			methotrexate
			monoclonal antibodies (non-conjugated)
			nelarabine
			pegasparaginase
			pemetrexed
			pentostatin
			raltitrexed
			temsirolimus
			thiotepa

* Cisplatin: concentrations of above 0.4 mg/mL are classified as vesicant.

** High concentrations of carboplatin (≥ 5 mg/mL), etoposide (≥ 10 mg/mL) or fluorouracil are associated with a greater tissue-damage risk.

[&] Liposomal presentations have a lower risk of causing tissue damage, but little information is available.

ral it is considered that the minimum required number would be 7, and the maximum number would be 30^{10,13,16}. The number of experts in the present study's panel met that criterion.

Regarding the number of evaluations required for reaching consensus, most studies have used two waves or two rounds, although there are differences between the published papers; in general, as a function of the degree of consensus achieved, the Delphi process is discontinued when the predefined consensus level has been reached^{12,14,25,27}. In the present work, after the second round, a degree of consensus of above 85% was reached for more than 80% of the antineoplastics. By category of tissue aggression, the rate of consensus achieved was lower for irritant antineoplastics (both HRI and LRI); this is related to the subclassification introduced to take account of the differences in management of extravasations. Mader recommends the use of the standard classification, since it is still the most widely employed, but points out that other authors propose additional categories (five grades) in an attempt to improve both the classification and the management of extravasations^{6,8}, which was also the objective of the present study.

The rate for agreement that is considered to be high level is different for the various published studies, ranging from 81.8% to 90.0%¹². Some authors propose a minimum agreement rate of 80% as a consensus threshold²⁴. When numerical values are used (scoring methods such as the Likert scale, for instance) a median of 77.77% or above is considered adequate¹¹. When at least one third of the evaluators differ from the rest, no agreement or consensus is considered to have been reached¹¹. If we apply the four categories of evidence and consensus of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) criteria (from a higher to a lower level of evidence and consensus: 1, 2A, 2B and 3), the recommendations of the present expert panel would fit into category 2A for most of the antineoplastics, since they are based upon lower-level evidence, but with a uniform classification consensus²⁸.

Although expert consensus is considered to be the lowest level on the pyramid of scientific evidence, the strength of an expert consensus depends not only on the input available to the experts (systematic reviews, individual experiments, personal experience and qualitative studies) but also on the methodology used to achieve consensus²⁶. In spite of its limitations, the present consensus is a starting point that establishes a practical basis for recommendations in the management of extravasations of the different antineoplastics, with the aim of reducing variability in patient care.

It is important to point out that classifications have traditionally been based on the highest grade of toxicity reported, irrespective of its actual frequency, even when anecdotal, or influenced by other factors related to the patient or the procedure, which could condition the final level of damage and the patient outcomes. A publication bias cannot be ruled out in cases whose consequences are more severe in the event of extravasation. Such bias may affect the classification by overestimating risk.

The leading factor in tissue damage is the mechanism of action, at cell or molecular level, of each cytotoxic; however, other aspects also contribute to tissue damage, and these include concentration, extravasated volume, pH (≤ 5 or ≥ 9), osmolarity (> 500 mOsm/L), excipients (Polysorbate 80 or Cremophor EL® increase irritating properties), formulation (liposomes), location, and the time that elapses from the moment of extravasation until the latter is detected⁷. Although these variables are not always described in the published case reports, they may affect the final outcome, and therefore influence the classification and the variability found in the literature.

Thus, the distinction between a vesicant or an irritant antineoplastic is not absolute, and depends on other factors: concentration, for example,

is a variable that in most guidelines causes cisplatin to be considered HRI if it equals 0.4 mg/mL or above, or vesicant if it is below that value. It has recently been suggested that the administration of diluted vincristine reduces its tissue-damaging potential as compared to the concentrated preparation (1 mg/mL)²⁹. Liposomal presentations are considered to be less likely to cause lesions that are compatible with vesicant damage, although no distinction is normally made between the pegylated and non-pegylated formulations. The expert panel considers that liposomal presentations are associated with a lower risk of tissue damage, although little information and published experience are available. Information is even scarcer with regard to antineoplastics that have been added to clinical practice in recent times. If no data are available regarding the tissue-aggression risk of a given drug, it is recommended to classify it as an irritant if it causes phlebitis and/or sclerosis at the injection site or along the vein²². The expert panel recommends adopting the tissue damage classification when a new antineoplastic drug is approved for use at each institution, and updating it as new information becomes available.

The only drug whose final agreement was below 70% was etoposide phosphate, which is not included in many of the reviewed reference documents (or not differentiated from standard etoposide), probably because of the greater weight of the evaluators' personal experience regarding the classification of the reference documents, since the excipient of the standard etoposide is considered to contribute to potential tissue damage.

The present tissue-risk classification consensus provides significant differences as compared to previous classifications in the reference documents: it updates the included drugs, divides drugs into HRI and LRI categories, on the basis of their different management approaches, and uses an explicit consensus methodology that is widely employed in the field of healthcare. Thus, by applying the same exclusion criteria of the present study to the drugs that were classified in the reviewed reference documents, the tissue-damage risk of 26 drugs that were not included in the Micromedex database²¹, and 30 drugs not included in Uptodate²⁰, has been classified, as well as 15 additional drugs that were not included in the most recent or permanently updated guidelines^{5,19}. The classification that has been introduced distinguishes potential severity in the event of extravasation of an irritant antineoplastic agent, with a view to guiding management and subsequent follow-up¹⁸. The greatest classification differences in the various guidelines apply to irritant drugs, with regard to which different terminologies are even used; this is the case, for example, in irritants with vesicant properties, inflammatory agents and exfoliant drugs⁶. Lastly, no specifications regarding the methods used for risk classification are included in the reviewed documents.

In conclusion, in this area of scarce evidence and given the variability in the tissue-damage risk reported in the literature, the Delphi expert consensus methodology facilitates decision making when reviewing the different reference sources and allows the experience of the panellists to be included. In the final classification, for approximately 90% of the antineoplastics, the rate of consensus of the expert panel was above 85%; for 74% of the antineoplastics, consensus was 100%, and offered a solid ground for management decisions.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Bibliography

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0 (CTCAE) [monography at Internet]. US: Department of Health and Human Services. National Cancer Institute; 2017 [accessed 12/11/2020]. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x1
2. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol.* 2016;7(11):87-97. DOI: 10.5306/wjco.v7.i11.87
3. Kimmel J, Fleming P, Cuellar S, Anderson J, Haaf CM. Pharmacological management of anticancer agent extravasation: A single institutional guideline. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(2):129-38. DOI: 10.1177/1078155217690924
4. British Columbia Cancer Agency. Prevention and management of extravasation of chemotherapy [monography at Internet]. Canada: British Columbia Cancer Agency; 2016 [accessed 10/01/2020]. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documents/Policy%20and%20Forms/11_20_20_20ExtravasationManagement.pdf

5. Cancer Institute New South Wales (NSW). Extravasation Management V.4 [monography at Internet]. Australia: Cancer Institute New South Wales; 2019 [accessed 12/16/2020]. Available at: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/157-extravasation-management>
6. West of Scotland Cancer Network (WoSCAN) Cancer Nursing and Pharmacy Group. Chemotherapy extravasation guideline [monography at Internet]. Scotland: West of Scotland Cancer Network; 2009 [accessed 12/10/2020]. Available at: <https://pdf4pro.com/view/chemotherapy-extravasation-guideline-2a98fa.html>
7. Smolders EJ, Benoist GE, Smit CCH, Ter Horst P. An update on extravasation: basic knowledge for clinical pharmacists. *Eur J Hosp Pharm.* (pendiente de publicación, aceptado abril 2020). DOI: 10.1136/ejhp-2019-002152
8. Mader I, Fürst-Weger PR, Mader RM, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents; Compendium for Prevention and Management. 2ª ed. Austria: Springer-Verlag; 2010.
9. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, *et al.* Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol.* 2007;18(3):546-50. DOI: 10.1093/annonc/mdl413
10. Valera-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área de la salud. *Inv Ed Med.* 2012; 1(2):90-5.
11. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(3):655-62. DOI: 10.1007/s11096-016-0257-x
12. Haines ST, Haines SL, MacLaughlin EJ, Van Amburgh JA. Recommendations for Evaluating Practice-Related Activities of Pharmacy Faculty: A Delphi Consensus. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4):345-53. DOI: 10.1177/1060028016683496
13. Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés ML, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo RA. Diseño y validación de una encuesta de satisfacción con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2015;39(3):152-6. DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8366
14. Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo AL, Álvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortés ML. Desarrollo de una taxonomía de las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH+ basados en el modelo CMO. *Farm Hosp.* 2016;40(6):544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
15. Covvey JR, Ryan M. Use of a Modified Delphi Process to Determine Course Objectives for a Model Global Health Course in a Pharmacy Curriculum. *Am J Pharm Educ.* 2018;82(8):973-82. DOI: 10.5688/ajpe6358
16. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp.* 2019;43(3):94-100. DOI: 10.7399/fh.11163
17. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidal C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Supl 7):vii167-73. DOI: 10.1093/annonc/mds294
18. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp.* 2012;36(1):34-42. DOI: 10.1016/j.farma.2011.01.002
19. West Midlands Expert Advisory Group for Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT). Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy including Cytotoxic Agents [monography at Internet]. England: National Health System; 2017 [accessed 12/10/2020]. Available at: <https://www.england.nhs.uk/midlands/wp-content/uploads/sites/46/2019/05/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf>
20. Buter J, Steele KT, Chung KC, Elzinga K. Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants. En: Saravese DMF, Collins KA (eds.) [monography at Internet]. US: UpToDate, Waltham, MA; 2020 [accessed 12/17/2020]. Available at: https://www.uptodate.com/contents/extravasation-injury-from-chemotherapy-and-other-non-antineoplastic-vesicants?search=extravasation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
21. Extravasation. Drug consult [monography at Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2016 [accessed 12/10/2020]. Available at: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true/CS/C24516/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D4A3E7/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PfActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1481&contentSetId=50
22. Albert-Marí A, Díaz-Carrasco MS, Cercós-Lleti AC, Conde-Estévez D, Esteban-Mensua MJ, Gil-Lemus MA, *et al.* Monografía Prevención y tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos. Grupo GEDEFO-SEFH [monography at Internet]. Madrid: SEFH; 2020 [accessed 12/10/2020]. Available at: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/index.php/monografia-de-extravasaciones>
23. Sconfianza LM, Adriaensens M, Albano D, Aparisi Gómez MP, Bazzocchi A, Beggs I, *et al.* Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-Part II, elbow and wrist. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2220-30. DOI: 10.1007/s00330-019-06545-6
24. Janke KK, Kelley KA, Sweet BV, Kuba SE. A Modified Delphi Process to Define Competencies for Assessment Leads Supporting a Doctor of Pharmacy Program. *Am J Pharm Educ.* 2016;80(10):1-8. DOI: 10.5688/ajpe8010167
25. Ignoffo R, Chan L, Knapp K, Chan E, Ip E, Bandy J, *et al.* Efficient and effective precepting of pharmacy students in acute and ambulatory care rotations: A Delphi expert panel study. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(19):1570-8. DOI: 10.2146/ajhp170181
26. Jorm AF. Using the Delphi expert consensus method in mental health research. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49(10):887-97. DOI: 10.1177/0004867415600891
27. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Albetri C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(6):1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0020476
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Categories of Evidence and Consensus [monography at Internet]. Jenkintown, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017 [accessed 12/12/2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.aspx
29. Gilbar PJ, Carrington CV. The incidence of extravasation of vinca alkaloids supplied in syringes or mini-bags. *J Oncol Pharm Pract.* 2006;12(2):113-8. DOI: 10.1177/1078155206070448



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Es el momento de revisar cómo se preparan y administran los medicamentos inyectables en los hospitales europeos

Time to review how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals

David H. Cousins¹, María José Otero², Étienne Schmitt³

¹Consultor independiente en Safe Medication Practice, Derby, Reino Unido. ²Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Servicio de Farmacia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)-Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España. ³Prescrire Programme Éviter l'Évitable, París, Francia.

Autor para correspondencia

María José Otero
ISMP-España
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente, 58
37007 Salamanca, España.

Correo electrónico:
mjotero@telefonica.net

Recibido el 15 de marzo de 2021;
aceptado el 16 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11686

Cómo citar este trabajo

Cousins DH, Otero MJ, Schmitt E. Es el momento de revisar cómo se preparan y administran los medicamentos inyectables en los hospitales europeos. *Farm Hosp.* 2021;45(4):204-9.

Resumen

Desde hace décadas se conoce que el uso de los medicamentos inyectables en los hospitales europeos se encuentra asociado a numerosos errores de medicación, algunos de los cuales provocan daños graves y muertes prevenibles. Se han publicado investigaciones e informes nacionales y europeos sobre la mejora de la seguridad del paciente que recomiendan una mayor utilización de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia y la provisión de los medicamentos inyectables listos para su administración, recomendaciones que apenas se han implementado.

En Inglaterra, la experiencia de tratar a los pacientes con infección por COVID-19 ha puesto de manifiesto otros beneficios que conlleva la ampliación de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia. Estos beneficios incluyen ahorrar tiempo de enfermería, disponer de sistemas con mayor resiliencia y capacidad, reducir la variabilidad en la práctica, mejorar la satisfacción del personal clínico y del paciente, y facilitar la administración de más medicamentos inyectables a los pacientes en sus domicilios. También se ha reconocido que se precisan actuaciones dirigidas a estandarizar las directrices y procedimientos de utilización de los medicamentos inyectables e implementar el uso de dispositivos de infusión inteligentes con *software* de reducción de errores de dosis, con el fin de minimizar los errores en la administración de estos medicamentos.

Los farmacéuticos de hospital tienen un papel clave en el desarrollo de estas actividades para que los servicios que prestan las farmacias hospitalarias europeas estén más en consonancia con los que se proporcionan en Norteamérica.

PALABRAS CLAVE

Errores de medicación/prevenición y control; Administración, medicamentos intravenosos; Preparación de medicamentos; Gestión de la seguridad.

KEYWORDS

Medication errors/prevention and control; Administration, intravenous; Drug compounding; Safety management.

Abstract

It has been known, for decades, that the use of injectable medicines in European hospitals has been associated with frequent medication errors, some of which cause preventable severe harms and deaths. There have been national and European inquiries and reports concerning improving patient safety by recommending greater use of pharmacy aseptic preparation services and provision of ready-to administer injectables, which have not been widely implemented.

In England experience of treating patients with COVID-19 infections has brought into focus other benefits of significantly extending pharmacy aseptic preparation services. These benefits include saving nursing time, having systems in place which have resilience and capacity, reducing variation in practice, improving clinical staff and patient experience, and enabling more injectable medicines to be administered to patients at home. It has also been recognised that more action is required to standardise policies and procedures for injectable medicines and implement the use of smart infusion devices with dose error reduction software, to help minimise drug administration errors.

Hospital pharmacists have a key role in developing these services to bring European hospitals more in line with those provided by hospital pharmacies in North America.



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

Introducción

Es un hecho bien conocido que los errores causados por los medicamentos inyectables tienen un riesgo elevado de provocar daños o la muerte de los pacientes^{1,2}. Los errores con estos medicamentos pueden ser especialmente peligrosos debido al comienzo inmediato de los efectos sistémicos, al estrecho índice terapéutico de muchos medicamentos intravenosos, así como a las dificultades para revertir los efectos sistémicos tras la administración intravenosa.

La utilización de los medicamentos inyectables en los hospitales es un proceso complejo y los errores pueden ocurrir en cualquier etapa, pero es más probable que se produzcan durante la preparación y la administración^{3,4}. Estudios realizados en Europa, donde los medicamentos inyectables se preparan habitualmente en las unidades de hospitalización, han mostrado que las principales causas y factores que contribuyen a estos errores incluyen, entre otros, la formación insuficiente del personal en materia de preparación y administración de medicamentos intravenosos, la complejidad del diseño de los equipos y los entornos de trabajo inapropiados^{5,6}. Las tasas de error son menores cuando la preparación se realiza por el servicio de farmacia en lugar de por las unidades de hospitalización⁴, ya que las farmacias de los hospitales cuentan con personal cualificado y con un entorno controlado apto para la preparación aséptica de estos medicamentos. Se ha estimado que eliminar la preparación de los inyectables en las unidades, proporcionando los medicamentos listos para utilizar preparados asépticamente, reduciría la tasa de error de 0,73 a 0,17⁷.

Los servicios de farmacia hospitalaria europeos llevan tiempo proponiendo que se efectúe la preparación de los medicamentos inyectables por la farmacia, con el objetivo de reducir los errores de medicación^{8,9}. En Estados Unidos, la preparación de dichos medicamentos por el servicio de farmacia es la práctica estándar y un requisito de la *Joint Commission*. No obstante, esta práctica segura no ha sido ampliamente adoptada por los hospitales en Europa, excepto para la preparación de la nutrición parenteral y de la quimioterapia. En nuestra opinión, esto se debe a la escasa percepción del riesgo para los pacientes que implica la preparación de los medicamentos inyectables en las unidades y a la consiguiente falta de dotación de recursos por los gestores sanitarios.

La pandemia por la COVID-19 ha supuesto un enorme reto para los servicios de farmacia hospitalaria¹⁰. La preparación de medicamentos inyectables listos para administrar, para apoyar a las áreas de cuidados críticos y responder a la escasez de personal de enfermería, ha sido uno de los servicios prestados por las farmacias hospitalarias durante la pandemia^{11,12}. Actualmente, tras la buena acogida obtenida, se ha recomendado la adopción generalizada de esta práctica¹³.

Este artículo destaca la necesidad de modificar los sistemas de preparación y administración de los medicamentos inyectables, con el fin de dar respuesta a las nuevas prioridades de los hospitales europeos, y resume la evolución que ha experimentado la preparación de estos medicamentos en Inglaterra, donde a lo largo del tiempo se ha fomentado la implantación de prácticas seguras en este área y donde las lecciones aprendidas en la pandemia por COVID-19 han llevado finalmente a promover la transformación de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia, para proporcionar los medicamentos inyectables preparados y mejorar la calidad de la atención a los pacientes.

Errores de medicación y riesgos de los medicamentos inyectables

Los medicamentos inyectables se asocian a tasas de errores de medicación más altas que los medicamentos orales¹⁴, debido a que su utilización implica varias etapas y presenta múltiples oportunidades de error. No es intención de este artículo realizar una revisión de los errores de medicación relacionados con los medicamentos inyectables, pero a continuación se ofrecen algunos datos de la magnitud del problema en Europa, así como de los principales errores identificados y sus causas subyacentes, con el fin de comprender mejor las intervenciones propuestas para evitarlos.

Algunos de los estudios más destacados llevados a cabo hace años en unidades clínicas de hospitales europeos encontraron unas tasas de error muy elevadas, del 22% al 49%, en la preparación y/o administración de los medicamentos intravenosos^{5,6,14,15}. Los tipos de errores más frecuentes fueron: velocidad de administración errónea; omisiones; coadministración

de medicamentos potencialmente incompatibles como infusiones intermitentes; dosis errónea; técnica de preparación errónea, especialmente cuando el proceso de preparación requiera varios pasos; uso de diluyentes inadecuados; cálculos erróneos; y técnica aséptica deficiente^{5,6,14,15}.

Según dichos estudios, las causas y/o factores que más comúnmente contribuían a que se produjeran esos errores incluían la falta de conocimiento y competencia del personal sobre los aspectos prácticos de la preparación y administración de los medicamentos inyectables, deficiencias de formación en el manejo de tecnología y de equipos complejos, ausencia de procedimientos apropiados, sobrecarga de trabajo, distracciones e interrupciones, deficiencias en el diseño de los equipos y un entorno de trabajo inadecuado^{6,14,15}. Los investigadores concluyeron que existían riesgos no controlados en estos procesos y propusieron varias estrategias para reducir los errores, tales como: desarrollar procedimientos y estándares, formar a los profesionales en la preparación y administración de los medicamentos inyectables, preparar estos medicamentos inyectables por los servicios de farmacia, constituir equipos multidisciplinares con la participación de farmacéuticos clínicos y modificar el diseño de los equipos.

En un estudio en el que se revisaron 2.238 incidentes de seguridad relacionados mayoritariamente con medicamentos inyectables, notificados entre 2009 y 2012 por hasta 29 unidades de cuidados intensivos del noroeste de Inglaterra, se observó que 452 (20%) incidentes causaron daños y 1.461 (65%) incidentes fueron considerados prevenibles. Los medicamentos inyectables implicados con más frecuencia fueron: noradrenalina (161 incidentes, 92 con daño), heparinas (153 incidentes, 29 con daño), morfina (131 incidentes, 14 con daño) e insulina (111 incidentes, 54 con daño). La administración de medicamentos fue el proceso en que se notificaron más incidentes. También fue el proceso asociado con una mayor probabilidad de que los pacientes sufrieran daños. Se describieron 266 incidentes en la preparación (10% del total), siendo los errores más frecuentes la verificación incorrecta del medicamento (109 incidentes, 13 con daño), la preparación incorrecta (98 incidentes, 12 con daño) y el etiquetado incorrecto del medicamento o la falta de etiquetado (75 incidentes, 3 con daño)¹⁶.

Los errores en la administración de los medicamentos inyectables persisten en unidades con prescripción electrónica y dispensación automatizada. En un estudio de observación disfrazada efectuado en dos unidades clínicas con sistemas de dispensación automatizados conectados a prescripción electrónica y validación farmacéutica, sobre 402 administraciones intravenosas (que representaban el 17,4% de oportunidades de error), se observó que el medicamento no se reconstituía/diluyó según las recomendaciones de ficha técnica en el 8,6% de las administraciones y se detectó una velocidad de infusión errónea en 27 casos¹⁷.

Una reciente revisión sistemática sobre la prevalencia de errores con la medicación intravenosa en el Reino Unido¹⁸, que recogía información de algunos estudios citados previamente^{4,15}, encontró una incidencia media ponderada de 101 errores de medicación intravenosa por cada 1.000 administraciones. La mitad de los errores eran de administración y en su mayoría estaban asociados a una velocidad de perfusión incorrecta. Los autores concluyeron que era importante efectuar intervenciones dirigidas a mitigar este tipo de errores.

En un estudio que comparó las tasas de error en la preparación de medicamentos intravenosos en unidades de cuidados intensivos neonatales frente a los servicios de farmacia hospitalaria mostró que los errores de cálculo se pueden eliminar utilizando protocolos con concentraciones estándar de medicamentos. Las tasas de error de exactitud en la preparación fueron altas, tanto en las unidades de cuidados intensivos neonatales (55%) como en los servicios de farmacia hospitalaria (34%), y dependían de las jeringas y de la técnica de preparación utilizada¹⁹.

Los medicamentos inyectables contaminados pueden causar complicaciones graves a los pacientes e incrementar la morbilidad hospitalaria. Una revisión sistemática y metaanálisis del período 2000-2018, sobre la contaminación microbiana en la preparación de la medicación parenteral, encontró unas tasas de contaminación significativamente más altas en entornos clínicos que en la farmacia de hospital: la tasa global de contaminación de las preparaciones efectuadas por el personal de enfermería/médico fue del 7,8%, mientras que la correspondiente a las preparaciones realizadas por el personal de farmacia fue del 0,08%²⁰.

Aunque cada vez se reconoce más el riesgo que supone la exposición laboral a los medicamentos peligrosos, como a los agentes quimioterápicos

cos²¹, en la actualidad también hay evidencia del riesgo laboral al que se expone el personal de enfermería al preparar los antibióticos en las áreas clínicas²². Estas actividades podrían dar lugar a efectos adversos como hipersensibilidad, reacciones alérgicas, resistencia y *shock* anafiláctico.

Recomendaciones del Consejo de Europa

Una preparación más segura de los medicamentos inyectables es una de las mejores prácticas propuestas en el informe *Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices*, elaborado para el Comité de Ministros del Consejo de Europa en 2006 por un comité de expertos⁸. El informe señala que el uso de los medicamentos inyectables va en aumento, que los medicamentos se preparan en las unidades de hospitalización debido a la falta de recursos y que se han identificado múltiples problemas durante la preparación que comprometen la seguridad de los pacientes.

El informe recomienda encarecidamente que se reduzca al mínimo la preparación de los medicamentos inyectables en las unidades de enfermería, centralizando la preparación aséptica de estos medicamentos en las farmacias de hospital, y que los medicamentos se preparen listos para su administración.

En enero de 2011, el Comité de Ministros del Consejo de Europa aprobó la *Resolution CM/Res AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*²³. Cinco años más tarde, el Consejo de Europa publicó recomendaciones adicionales en la *Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use*²⁴. Ese mismo año se actualizó y reeditó la *Resolution CM/Res AP(2011)1*²⁵.

El informe define la "reconstitución" como la manipulación que se lleva a cabo para permitir el uso o administración de un medicamento de conformidad con las instrucciones proporcionadas en su ficha técnica, y señala que la reconstitución de medicamentos en los centros sanitarios no se encuentra armonizada a nivel europeo.

La resolución destaca que los errores de medicación, incluidos los que afectan a la reconstitución de un medicamento en una forma de dosificación lista para ser utilizada o administrada al paciente, y los defectos de calidad ocasionados por una reconstitución inapropiada, tienen graves repercusiones para la seguridad del paciente. Señala que la calidad de los medicamentos reconstituidos en los centros sanitarios debería ser siempre la misma, independientemente de dónde haya tenido lugar la reconstitución, pero que en la práctica real los riesgos son mayores cuando la reconstitución se realiza en las áreas clínicas. En consecuencia, se insta a que los centros sanitarios se aseguren de que la medicación parenteral se reconstituya correctamente, bien realizando la preparación en el servicio de farmacia o bien adquiriendo los medicamentos listos para su administración. No obstante, dado que muchos centros no disponen de medios suficientes para seguir estas recomendaciones en todos los casos, se indica que la reconstitución que sea considerada como de bajo riesgo pueda ser realizada en las unidades clínicas. En este sentido, se recomienda realizar un análisis de riesgos para identificar aquellos medicamentos de alto riesgo, que deben ser reconstituidos por la farmacia, y aquellos que podrían ser reconstituidos en las áreas clínicas, estableciendo medidas apropiadas de reducción de riesgos²⁶.

Varios países europeos, entre ellos el Reino Unido, Holanda y España, han desarrollado guías y herramientas prácticas para mejorar el proceso de reconstitución de acuerdo con las recomendaciones de los informes mencionados y así mejorar la seguridad de los pacientes en los hospitales²⁷⁻³⁰. Sin embargo, estos esfuerzos se han centrado principalmente en la implantación de buenas prácticas para mejorar la seguridad de la preparación de los medicamentos inyectables en las áreas clínicas en lugar de promover su preparación en los servicios de farmacia. Por ello, aunque la publicación de estas resoluciones supuso una oportunidad para promover la creación de unidades de preparación aséptica en las farmacias hospitalarias europeas, estas unidades se han desarrollado de forma muy limitada. Los retos para implantar la resolución CM/Res(2016) en los hospitales europeos incluyen los costes adicionales para dotar de salas blancas, la tecnología necesaria para dichas salas y su mantenimiento, la contratación de personal cualificado, los cambios requeridos en la legislación, y la complejidad de los procedimientos y del control de los riesgos asociados³¹.

Experiencia en Inglaterra y propuestas recientes para mejorar la preparación y administración de los medicamentos inyectables

Whitelaw publicó en 1974 una muerte ocurrida en Inglaterra causada por un error al administrar cloruro potásico concentrado³². Esta muerte y otras provocadas por el potasio y otros medicamentos inyectables motivaron la publicación en 1976 del Informe Breckenridge, que proporcionó directrices sobre la adición de fármacos a las soluciones intravenosas³³. El informe incluía la siguiente recomendación: "la adición de fármacos a las soluciones de infusión intravenosa es un procedimiento farmacéutico aséptico que, preferiblemente, debería llevarse a cabo en condiciones ambientales adecuadas bajo el control directo de un farmacéutico. Sin embargo, debido a que este procedimiento debe realizarse a veces justo antes de la administración, con frecuencia se efectúa en las unidades clínicas por personal médico o de enfermería. El farmacéutico debe analizar minuciosamente las posibilidades de proporcionar las mezclas de infusión intravenosa necesarias preparadas de forma aséptica en la farmacia del hospital. Esto es especialmente importante en aquellos casos en que se debe añadir el contenido de más de un vial o una ampolla a la solución intravenosa". Desgraciadamente, estas directrices no fueron implementadas en los hospitales ingleses y se siguieron notificando más incidentes de muertes y daños graves causados por el cloruro potásico y otros medicamentos inyectables³⁴⁻³⁷.

En 2007 se emitió la Alerta de Seguridad 20 sobre la utilización segura de los medicamentos inyectables, después de revisar la información recogida por el Sistema Nacional de Notificación y Aprendizaje (NRLS, por sus siglas en inglés) del Sistema Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés), así como investigaciones publicadas²⁷. Esta alerta señala que la incidencia de errores en la prescripción, preparación y administración de los medicamentos inyectables es superior a la asociada con otros tipos de medicamentos, según los incidentes notificados al NRLS y los estudios de investigación. Una vez más, se recomienda proporcionar los medicamentos inyectables en concentraciones estandarizadas listos para administrar o para utilizar, con el fin de minimizar los riesgos relacionados con la preparación y administración.

Desde 2007, la Agencia Nacional para la Seguridad del Paciente y los organismos que desde su disolución se han encargado de emitir las alertas de seguridad del paciente del NHS en Inglaterra han emitido múltiples alertas relacionadas con el uso inseguro de los medicamentos inyectables, en situaciones en las que los riesgos podrían reducirse mediante la provisión de medicamentos inyectables listos para administrar o para utilizar, y la validación de la prescripción por un farmacéutico antes de su preparación y utilización³⁸⁻⁴⁰.

En 2019, el Ministerio de Sanidad encomendó a Lord Carter de Coles una revisión sobre la calidad, seguridad y resiliencia de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia ingleses. En la introducción a su informe, titulado *Transforming NHS Pharmacy Aseptic Services in England*, Lord Carter señaló que estos servicios son "héroes en la sombra" y que su transformación permitiría al NHS mejorar sus resultados clínicos, la experiencia del paciente y sus niveles de productividad. Representaría una de las mejores oportunidades para mejorar la atención al paciente y reducir los costes de forma significativa¹³.

En marzo de 2020, el borrador del informe estaba prácticamente finalizado y se centraba en el ahorro de personal de enfermería que se podría conseguir mediante la provisión de los medicamentos inyectables listos para administrar. Sin embargo, posteriormente, a raíz de la experiencia de la primera ola de la pandemia por COVID-19, el texto fue modificado para recoger las enseñanzas aprendidas y la forma en que afectaba a los medicamentos inyectables, concretamente para:

- Reconocer el impacto positivo de los medicamentos listos para administrar en los pacientes críticos.
- Reconocer la necesidad de incorporar estos cambios en la práctica clínica del NHS.
- Explorar la posibilidad de usar medicamentos listos para administrar en el domicilio del paciente o en unidades de pacientes no agudos para aliviar la presión hospitalaria.

El informe señala que durante la pandemia los médicos prescribieron los medicamentos inyectables en concentraciones y volúmenes estandarizados. Las unidades asépticas de los servicios de farmacia fueron capaces de

Tabla 1. Beneficios esperados de la transformación de las unidades de preparación aséptica de medicamentos en las farmacias de hospital del NHS en Inglaterra¹³.

1. Crear un sistema resiliente y dotado de la capacidad necesaria.
2. Eliminar la variabilidad injustificada mediante la estandarización.
3. Incrementar la seguridad y la transparencia del proceso de garantía de calidad para los pacientes.
4. Garantizar la continuidad del suministro.
5. Aumentar la seguridad del paciente reduciendo los errores en la manipulación y en la administración de los medicamentos.
6. Mejorar la experiencia del paciente haciendo posible que los cuidados se presten en su propio domicilio.
7. Liberar el tiempo de 4.000 enfermeras para que se dediquen a la atención a los pacientes.
8. Aumentar la productividad del presupuesto en medicamentos.

preparar estos medicamentos inyectables estandarizados listos para administrar a los pacientes críticos con COVID-19, y el personal de enfermería mostró su preferencia por estas preparaciones y manifestó su deseo de seguir utilizándolas en el futuro. En consecuencia, indica que después de la pandemia el NHS debe realizar esfuerzos adicionales para aumentar el número de medicamentos que se suministren listos para administrar. Los beneficios de la aplicación de las propuestas del informe se resumen en la tabla 1.

El informe propone un cambio fundamental en el modelo de funcionamiento del NHS, que le permitiría pasar de una situación caracterizada por tener pequeñas unidades asépticas sobrecargadas en las farmacias a disponer de una red nacional de centros regionales extrahospitalarios, con capacidad para producir un gran volumen de productos a escala industrial utilizando sistemas automatizados. Alcanzar este objetivo requeriría importantes inversiones para industrializar la producción y poder aprovecharse de los avances tecnológicos, como los relativos a la automatización, pero al mismo tiempo ofrecería un importante retorno en materia de calidad y reducción de costes. Se estima que este modelo podría aumentar en los hospitales ingleses el suministro actual de 3,4 millones dosis a más de 40 millones, lo que permitiría liberar el tiempo equivalente a más de 4.000 enfermeras a tiempo completo cada año, que ya no tendrían que preparar estas dosis.

En Inglaterra también se ha reconocido recientemente que los errores de administración son el tipo de error más frecuente con los medicamentos intravenosos y que hacen falta más medidas para estandarizar las directrices y procedimientos en los hospitales del NHS y mejorar la seguridad de las infusiones intravenosas^{18,41}. Si se aplican de forma efectiva, los dispositivos de infusión inteligentes con sistemas de reducción de errores de dosis (DERS, por sus siglas en inglés) pueden disminuir los errores de velocidad de infusión^{42,43}. No obstante, aunque el objetivo de las bombas de infusión inteligentes es mejorar la seguridad del paciente, existen barreras y dificultades que dan lugar en ocasiones a errores de infusión, causados por desviaciones en los procesos, flujos de trabajo deficientes y limitaciones tecnológicas^{44,45}.

El Departamento de Investigación de Seguridad Sanitaria (HSIB, por sus siglas en inglés), financiado por el Ministerio de Sanidad, llevó a cabo recientemente una investigación sobre la adquisición, uso y adopción de bombas de infusión "inteligentes"⁴⁶. Esta investigación se centró en el análisis de las dificultades que supone la introducción de las bombas de infusión inteligentes en los hospitales del NHS y revisó los riesgos de seguridad asociados a la implantación de esta tecnología, con el fin de establecer recomendaciones de seguridad dirigidas a gestionar estos riesgos.

El estudio identificó que los hospitales del NHS no disponen actualmente de una biblioteca de medicamentos consensuada a nivel nacional y que no existen guías o estándares sobre cómo implantar dichas bibliotecas. Además, el uso de bombas inteligentes requiere proporcionar a los profesionales la formación necesaria para utilizar la biblioteca de medicamentos y los DERS. Estas son tareas complejas con las que, a menudo, los profesionales sanitarios no están familiarizados. Por otra parte, la infraestructura necesaria para aplicar las bombas inteligentes exige el uso de un *software* para instalar las bibliotecas en las bombas, descargar los registros de datos asociados con el uso de las bombas (incluidas las alertas emitidas por los DERS cada vez que se evita un error), y monitorizar el estado de cada una de las bombas que integran el sistema. Las bombas inteligentes deben estar conectadas a la red informática del hospital y requieren la intervención de personal especializado.

Las recomendaciones establecen que el NHS deberá desarrollar unas especificaciones consensuadas que definan un formato estándar abierto que permita compartir los datos de los registros de incidencias y, de esta forma, evaluar los DERS y garantizar la seguridad del paciente. También se deben desarrollar a nivel nacional bibliotecas de medicamentos validadas para bombas de infusión inteligentes y exigir formación (posiblemente obligatoria) a los médicos y farmacéuticos, con el fin de que utilicen correctamente estos dispositivos que son esenciales para la seguridad.

Muchas de las conclusiones y recomendaciones del informe del HSIB coinciden con las de otras publicaciones europeas. En 2013, un panel de expertos concluyó que el uso de los DERS estaba generalizado en Estados Unidos, mientras que en Europa sólo había sido adoptado por algunos entusiastas⁴⁷. Además, señaló que el primer paso en la implantación de bombas inteligentes y bibliotecas de medicamentos es el establecimiento de concentraciones y volúmenes de medicamentos estandarizados. Indicó que sería deseable que los fabricantes de bombas ofrecieran bibliotecas de medicamentos tipo y que, en la medida de sus posibilidades, ofrecieran apoyo técnico para ayudar a los usuarios a personalizarlas. Asimismo, es esencial la conexión en red de todas las bombas inteligentes del sistema.

En una reciente revisión bibliográfica del papel del farmacéutico en el manejo de las bombas de infusión inteligentes, los autores destacan dos aspectos esenciales para la creación de una biblioteca de medicamentos: la existencia de un equipo multidisciplinar, integrado por un farmacéutico, personal médico y de enfermería; y la estandarización de las infusiones⁴⁸. El farmacéutico debe ser quien lidere la creación de la biblioteca de medicamentos. La razón que se aduce para ello es que, como experto en medicamentos, el farmacéutico desempeña un papel esencial para garantizar la elaboración de una biblioteca de medicamentos precisa y segura, que es el requisito fundamental cuando se trata de la seguridad del paciente.

Discusión

A medida que el sistema sanitario va evolucionando para atender las necesidades de los pacientes, aumenta el uso de medicamentos inyectables y, por consiguiente, el número de dosis prescritas, preparadas, administradas y monitorizadas. Dos prácticas fundamentales para hacer posible el uso seguro de los medicamentos inyectables son las unidades de preparación aséptica de las farmacias de hospital, que proporcionen los medicamentos listos para administrar, y las bombas inteligentes con DERS, prácticas cuya implantación en los hospitales europeos ha sido hasta ahora muy limitada en comparación con Norteamérica.

Tiempo atrás, los farmacéuticos de hospital europeos alegaron las altas tasas de error de medicación y la ausencia de buenas prácticas de preparación en las unidades de hospitalización como principales motivos para justificar la necesidad de transferir la preparación de los medicamentos inyectables a los servicios de farmacia. Aunque esta práctica segura ha sido respaldada por informes nacionales y europeos, aún son muy pocos los hospitales que la han implementado. Las barreras para ello incluyen el coste adicional que suponen las unidades de preparación aséptica, el equipamiento, los controles de calidad necesarios, la logística que se precisa para almacenar y distribuir los medicamentos preparados, y el coste y la dificultad de contratar personal especializado en técnicas asépticas.

La implantación completa de las bombas de infusión inteligentes y de controladores de jeringa se ha visto obstaculizada por la dificultad de consensuar unas concentraciones estándar, por la falta de recursos farmacéu-

ticos para elaborar las bibliotecas de medicamentos y por los problemas para cargar y descargar los datos de las bombas mediante la red wifi de los hospitales.

La pandemia por la COVID-19 está obligando a reevaluar el trabajo de todos los profesionales clínicos, a reducir la innecesaria variabilidad en la práctica clínica y a disponer de sistemas con resiliencia y capacidad. También ha puesto de manifiesto la gran cantidad de tiempo que el personal de enfermería dedica a preparar medicamentos inyectables, tarea que le sustrae de su función principal de cuidado directo del paciente, en un momento en el que muchos países europeos no son capaces de satisfacer la demanda de enfermeras en sus hospitales. Estos problemas han pasado a ser prioritarios en las estrategias de actuación, tanto a nivel hospitalario como nacional.

La ampliación de las unidades de preparación aséptica de medicamentos de los servicios de farmacia para que, además de los medicamentos inyectables que no pueden elaborarse en las áreas clínicas (como nutrición parenteral, quimioterapia y algunos productos especiales), puedan preparar una gama más amplia de medicamentos y un mayor número de dosis (por ejemplo, antibióticos y medicamentos proclives a errores) ahorraría una gran cantidad de tiempo de enfermería, además de permitir la estandarización de las preparaciones y disponer de sistemas más resilientes y con mayor capacidad. Estas nuevas unidades mejorarían la calidad de los productos y reducirían los errores de preparación. Otro importante beneficio sería la posibilidad de administrar más medicamentos inyectables en los domicilios de los pacientes.

Las propuestas del informe de Lord Carter para Inglaterra recomiendan pasar de tener pequeñas unidades asépticas de farmacia a una red nacional de centros regionales, con capacidad para producir altos volúmenes de productos a escala industrial mediante sistemas automatizados. Según la información disponible, este paso ya ha sido dado al menos en Holanda, donde varios hospitales han creado un centro de este tipo⁴⁹.

Si la ampliación de los servicios de preparación aséptica de medicamentos se completara con la estandarización de los procedimientos aplicables a los medicamentos inyectables, las bibliotecas de medicamentos y la administración de estos medicamentos mediante dispositivos de infusión inteligente, también se reducirían los errores de administración.

Siempre que se proponen cambios, existe la preocupación de que los profesionales que desempeñan las tareas que se pretende modificar pierdan su capacidad para realizarlas. Para evitar este riesgo, es preciso que el personal de enfermería mantenga sus conocimientos y habilidades para preparar los medicamentos inyectables. Ello podría lograrse seleccionando

un pequeño número de medicamentos (por ejemplo, algunas primeras dosis) que se podrían seguir preparando por el personal de enfermería, así como proporcionando programas de formación a enfermeras y estudiantes sobre la preparación y administración segura de los medicamentos inyectables. Los servicios de farmacia deben desempeñar un papel importante en el desarrollo, impartición y evaluación de la efectividad de estos programas.

La preparación de un mayor número de medicamentos inyectables puede introducir nuevos tipos de error. Por ejemplo, se podrían omitir o retrasar algunas dosis, si los medicamentos listos para administrar no se suministran a tiempo a las unidades clínicas. La mayoría de estos medicamentos se tienen que almacenar refrigerados en las unidades y podrían tener que desecharse si no se almacenan correctamente o si se excede su periodo de validez, habitualmente más corto que el de otros medicamentos. También existe un mayor riesgo de que se seleccione incorrectamente un medicamento listo para administrar, si su etiquetado o envasado tiene una apariencia similar a la de otros. Los servicios de farmacia deben hacer un uso juicioso del color y del diseño para ayudar a diferenciar los preparados inyectables. Los planes para ampliar los servicios de preparación aséptica deben incluir una evaluación de riesgos exhaustiva para identificar los riesgos y tomar las medidas oportunas para mitigarlos. Estos nuevos servicios se deben pilotar antes de su puesta en marcha, para identificar y gestionar cualquier riesgo adicional que pudiese existir antes de dar cobertura a todas las áreas clínicas.

En conclusión, existen nuevas oportunidades para ampliar el papel que desempeñan los servicios de farmacia hospitalaria en Europa, de forma que asuman la preparación de los medicamentos inyectables. La pandemia por COVID-19 ha hecho que los hospitales valoren más el tiempo del personal de enfermería y la disponibilidad de sistemas resilientes para garantizar la capacidad, continuidad y calidad de la atención sanitaria. Estos factores se suman a la necesidad de seguir mejorando la seguridad de los pacientes y reducir los errores de medicación. Es el momento oportuno para reevaluar la forma en que se preparan y administran los medicamentos inyectables en los hospitales europeos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American Society of Health-System Pharmacists. Proceedings of a summit on preventing patient harm and death from i.v. medication errors. *Am J Health-System Pharm.* 2008;65(15):2367-79.
2. Hicks R, Becker S. An overview of intravenous-related medication administration errors as reported to MEDMARX, a national medication error-reporting program. *J Infus Nurs.* 2006;29(1):20-7. DOI: 10.1097/00129804-200601000-00005
3. Institute for Safe Medication Practices. ISMP safe practice guidelines for adult IV push medications. [Internet] 2015 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.ismp.org/guidelines/iv-push>
4. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open.* 2017;7(12):e015912. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015912
5. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ.* 2003;326(7391):684-8. DOI: 10.1136/bmj.326.7391.68
6. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(5):343-7. DOI: 10.1136/qhc.12.5.343
7. McDowell SE, MhSa S, Ashby D, Ferner RE. Republished paper: Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Postgrad Med J.* 2010;86(1022):734-8. DOI: 10.1136/qshc.2008.029785e
8. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. [Internet] Council of Europe. 2006 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Council_of_Europe_Medication_Safety_Report_19-03-2007.pdf
9. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* 2011;69(1):30-7. DOI: 10.1016/j.pharma.2010.09.002
10. Bermejo-Vicedo T, Gorgas MQ. COVID-19 pandemic: New challenge for hospital pharmacy services. *Farm Hosp.* 2020;44(Suppl 1): 53-4. DOI: 10.7399/fh.11511
11. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila-Pousa C, Flox-Benítez MP, Ladrón de Guevara-García M, et al. Hospital pharmacy compounding against COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S49-52. DOI: 10.7399/fh.11492
12. Wilkinson E. No going back: how the pandemic is changing hospital pharmacy. [Internet] *The Pharmaceutical Journal.* 2020 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/no-going-back-how-the-pandemic-is-changing-hospital-pharmacy>
13. Department of Health and Social Services (England). Transforming NHS Pharmacy Aseptic Services in England. A national report for the Department of Health and Social Care by Lord Carter of Coles. [Internet] Octubre 2020 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/transforming-nhs-pharmacy-aseptic-services-in-england>
14. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci.* 2003;25:104-11.
15. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:190-5.
16. Thomas AN, Taylor RJ. An analysis of patient safety incidents associated with medication reported from critical care units on the North West of England between 2009 and 2012. *Anaesthesia.* 2014;69(7):735-45. DOI: 10.1111/anae.12670

17. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Durán-García E, Durango-Limáquez MI, Hernández-Sampelayo P, *et al.* Prevalence of medication administration errors in two medical units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):72-8. DOI:10.1136/amiajnl-2011-000332
18. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, Randall M, Skelland T, Weston E. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(1):3-8. DOI: 10.1136/ejhp-2018-001624
19. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, *et al.* Medication preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2016;175(2):203-10. DOI: 10.1007/s00431-015-2615-4
20. Larmené-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):609-17. DOI: 10.1007/s00228-019-02631-2
21. 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. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.9103
22. Sessink PJM, Nyulasi T, Harladsson ELM, Rebic B. Reduction of contamination with antibiotics on surfaces and in environmental air in three European hospitals following implementation of a closed-system drug transfer device. *Ann Work Expo Health.* 2019;63(4):459-67. DOI: 10.1093/annweh/wxz010
23. Council of Europe. Resolution CM/Res AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Internet] 2011 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About_us/About_EDQM/History/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medical_products_prepared_in_pharmacies.pdf
24. Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. [Internet] 2016 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medical_products_for_parenteral_use.pdf
25. Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Internet] 2016 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/Quality-Safety-Standards-Resolutions-1588.html>
26. Scheepers HPA, Beaney AM, Le Brun PPH, Neerup Handlos V, Schutjens MDB, Walser S, *et al.* Aseptic preparation of parenteral medicinal products in health-care establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(1):50-3. DOI: 10.1136/ejhp-2015-000709
27. National Patient Safety Agency. Patient Safety Alert 20. Safer use of injectable medicine. [Internet] 2007 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/02/2007-NRLS-0434-injectable-medicines-PSA-2007-v1.pdf>
28. VMS. High risk medication: preparation and administration of parenteralia. Utrecht, The Netherlands; 2009.
29. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Internet] Junio 2014 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
30. Beaney AM, Le Brun P, Ravera S, Scheepers H. Council of Europe Resolution CM/Res(2016)2: a major contribution to patient safety from reconstituted injectable medicines? *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(4):216-21. DOI: 10.1136/ejhp-2018-001723
31. Vrignaud S. Resolution CM/Res(2016)2 and Centralised Intra Venous Additive Services (CIVAS): Challenges and opportunities. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 2017;2(3):137-42. DOI: 10.1515/ptph-2017-0023
32. Whitlelaw AG. Letter: Accidental injection of potassium. *Br Med J.* 1974;13;3(5923):115. DOI: 10.1136/bmj.3.5923.115-a
33. Breckenridge A. Report of the working party on the addition of drugs to intravenous infusion fluids –Breckenridge report in health services development. [Internet] London: Department of Health and Social Security; 1976 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/04/HC769-Health-Services-Development-Addition-of-Drugs-to-IV-Fluids-The-Breckenridge-Report-DH-1976-1.pdf>
34. Hawkins C. Hazard of potassium chloride solution. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6563):54. DOI: 10.1136/bmj.294.6563.54-a3
35. Cousins DH, Upton DR. Medication Errors: Stop these parenteral blunders. *Hospital Pharmacy Practice.* 1994;4:388-90.
36. Cousins DH, Upton DR. Medication Error report 32. Lethal drug ampoules still being issued. *Pharmacy in Practice.* 1995;5:130-2.
37. Cousins DH, Upton DR. Is it time to make strong potassium chloride a controlled drug? *Pharmacy in Practice.* 2000;10:187.
38. National Patient Safety Agency. Rapid Response Report 2. Risk of confusion between non-lipid and lipid formulations of injectable amphotericin. [Internet] 2007 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20171030131207/http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/type/alerts/?entryid45=59874&p=3>
39. National Patient Safety Agency. Rapid Response Report 13. Safer administration of Insulin. [Internet] Report 13. 2010 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20171030124645/http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/type/alerts/?entryid45=74287>
40. NHS Improvement. Patient Safety Alert. Risk of death and severe harm from error with injectable phenytoin. [Internet] 2016 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/2016/11/risk-death-and-severe-harm-error-injectable-phenytoin/>
41. Lyons I, Furniss D, Blandford A, Chumbley G, Iacovides I, Wei L, *et al.* Errors and discrepancies in the administration of intravenous infusions: a mixed methods multi-hospital observational study. *BMJ Qual Saf.* 2018;27(11):892-901. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-007476
42. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, López-Herce J, Calleja-Hernández MA, Martínez-Martínez F, Iglesias-Peinado I, *et al.* Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(21):1897-906. DOI: 10.2146/ajhp120767
43. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, de Lorenzo-Pinto A, González-Vives L, López-Herce J, Carrillo-Álvarez A, *et al.* Implementation of smart pump technology in a paediatric intensive care unit. *Health Informatics J.* 2015;21(3):209-22. DOI: 10.1177/1460458213518058
44. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21. DOI: 10.7399/fh.11410
45. Institute for Safe Medication Practices. Guidelines for optimizing safe implementation and use of smart infusion pumps. [Internet] 2020 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.ismp.org/guidelines/safe-implementation-and-use-smart-pumps>
46. Healthcare Safety Investigation Branch. Investigation into the procurement, usability and adoption of 'smart' infusion pumps. [Internet] 2020 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://www.hsib.org.uk/investigations-cases/smart-pumps/final-report/>
47. Clark C. How to implement 'smart' pump technology successfully to help reduce IV medication errors. [Internet] Hospital Pharmacy Europe. 2013 [consultado 16/01/2021];68:17-20. Disponible en: https://hospitalpharmacyeurope.com/wp-content/uploads/2019/07/CF_RT_2.pdf
48. Shah N, Jani Y. Implementation of smart infusion pumps: A scoping review and case study discussion of the evidence of the role of the pharmacist. *Pharmacy (Basel).* 2020;8(4):239. DOI: 10.3390/pharmacy8040239
49. Vermes A. Centralisation of production and compounding: The Dutch perspective. [Internet] Session PC2: Hospital Mergers and the Centralisation of Production Services, EAHP Annual meeting March 2018 [consultado 16/01/2021]. Disponible en: <https://events.eahp.eu/pdfs/23ac/031.pdf>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Time to review how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals

Es el momento de revisar cómo se preparan y administran los medicamentos inyectables en los hospitales europeos

David H. Cousins¹, María José Otero², Étienne Schmitt³

¹Independent Consultant on Safe Medication Practice, Derby, United Kingdom. ²Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Servicio de Farmacia, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)-Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain. ³Prescrire Programme Éviter l'Évitable, Paris, France.

Author of correspondence

María José Otero
ISMP-España
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente, 58
37007 Salamanca, Spain.

Email:
mjotero@telefonica.net

Received 15 March 2021;
Accepted 16 March 2021.

DOI: 10.7399/fh.11686

How to cite this paper

Cousins DH, Otero MJ, Schmitt E. Time to review how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals. Farm Hosp. 2021;45(4):204-9.

Abstract

It has been known, for decades, that the use of injectable medicines in European hospitals has been associated with frequent medication errors, some of which cause preventable severe harms and deaths. There have been national and European inquiries and reports concerning improving patient safety by recommending greater use of pharmacy aseptic preparation services and provision of ready-to administer injectables, which have not been widely implemented.

In England experience of treating patients with COVID-19 infections has brought into focus other benefits of significantly extending pharmacy aseptic preparation services. These benefits include saving nursing time, having systems in place which have resilience and capacity, reducing variation in practice, improving clinical staff and patient experience, and enabling more injectable medicines to be administered to patients at home. It has also been recognised that more action is required to standardise policies and procedures for injectable medicines and implement the use of smart infusion devices with dose error reduction software, to help minimise drug administration errors.

Hospital pharmacists have a key role in developing these services to bring European hospitals more in line with those provided by hospital pharmacies in North America.

Resumen

Desde hace décadas se conoce que el uso de los medicamentos inyectables en los hospitales europeos se encuentra asociado a numerosos errores de medicación, algunos de los cuales provocan daños graves y muertes prevenibles. Se han publicado investigaciones e informes nacionales y europeos sobre la mejora de la seguridad del paciente que recomiendan una mayor utilización de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia y la provisión de los medicamentos inyectables listos para su administración, recomendaciones que apenas se han implementado.

En Inglaterra, la experiencia de tratar a los pacientes con infección por COVID-19 ha puesto de manifiesto otros beneficios que conlleva la ampliación de las unidades de preparación aséptica de los servicios de farmacia. Estos beneficios incluyen ahorrar tiempo de enfermería, disponer de sistemas con mayor resiliencia y capacidad, reducir la variabilidad en la práctica, mejorar la satisfacción del personal clínico y del paciente, y facilitar la administración de más medicamentos inyectables a los pacientes en sus domicilios. También se ha reconocido que se precisan actuaciones dirigidas a estandarizar las directrices y procedimientos de utilización de los medicamentos inyectables e implementar el uso de dispositivos de infusión inteligentes con *software* de reducción de errores de dosis, con el fin de minimizar los errores en la administración de estos medicamentos.

Los farmacéuticos de hospital tienen un papel clave en el desarrollo de estas actividades para que los servicios que prestan las farmacias hospitalarias europeas estén más en consonancia con los que se proporcionan en Norteamérica.

KEYWORDS

Medication errors/prevention and control; Administration, intravenous; Drug compounding; Safety management.

PALABRAS CLAVE

Errores de medicación/prevenición y control; Administración, medicamentos intravenosos; Preparación de medicamentos; Gestión de la seguridad.



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

Introduction

The significant risk for patient injury and death related to errors involving injectable medications is well known^{1,2}. Errors with injectable medicines can be particularly dangerous because of the immediate onset of systemic effects, the narrow therapeutic index of many intravenous medications, as well as the limitations in reversing systemic effects after intravenous administration.

The use of injectable medicines in hospitals is a complex process and errors can occur at any step, but are most likely to happen during preparation and administration^{3,4}. Studies carried out in Europe, where injectable medicines are commonly prepared on hospital wards, have shown that among the root causes and factors that contribute to these errors are inadequate training for preparation and administration of intravenous medications and complex design of equipment, including unsuitable working environment^{5,6}. Error rates are lower when intravenous preparation takes place in pharmacy settings compared with hospital wards⁴, since hospital pharmacies have qualified personnel and a controlled environment to prepare medicines aseptically. It has been estimated that removing this step on the wards by providing aseptically prepared ready-to-use injections would reduce the overall error rate from 0.73 to 0.17⁷.

The strategy in European hospital pharmacies in the past has been to propose a reduction in hospital medication errors by transferring the preparation of injectable medicines to the pharmacy^{8,9}. In the United States, injectable preparation by hospital pharmacy is the standard of practice and required by the Joint Commission. However, this safety practice, except for the preparation of total parenteral nutrition and chemotherapy, has not been widely adopted by hospitals in Europe. In our opinion this is due to the lack of sufficient recognition of risks to patient arising from ward based preparation of injectable medicines and the resulting lack of resources by healthcare managers.

The COVID-19 pandemic has been a huge challenge for hospital pharmacy services¹⁰. The preparation of ready-to-administer injectable medications to support critical care areas and respond to nursing staff shortages has been one of the services provided by hospital pharmacies during the pandemic^{11,12}. Currently, after the good feedback obtained, it is a practice that is being recommended for expansion¹³.

This article highlights the need to change systems for the preparation and administration of injectable medicines to meet changing priorities in European hospitals, and summarizes the evolution that the preparation of injectable drugs has had in England, where over the time it has been promoted the implementation of safe practices in this area and where the lessons learned in the COVID-19 pandemic have finally led to promoting the transformation of pharmacy aseptic services to accomplish injectable preparations and improve patient care.

Medication errors and hazards from injectable medicines

Injectable drugs are associated with higher medication error rates than oral medications¹⁴, because the process of use of injectable drugs involves several steps and presents multiple opportunities for errors. It is not the purpose of this article to conduct a review of the medication errors involving injectable drugs, but below we provide some data on the magnitude of the problem in Europe, as well as the main errors identified and their underlying causes, to understand the interventions proposed to avoid them.

Some early outstanding studies carried out in wards of European hospitals found errors rates in preparing and/or administering intravenous drugs were very high, of 22-49%^{5,6,14,15}. The most frequent types of errors were wrong administration rate, omissions, co-administration of potentially incompatible medication as intermittent infusions, wrong dose, wrong preparation technique particularly when preparing drugs that required multiple steps, use of the wrong diluent, inaccuracies during calculation and poor aseptic technique^{5,6,14,15}.

Common causes and/or contributory factors cited in these studies included lack of knowledge and competence of the staff on practical aspects of injectable medicine preparation and administration, training deficiencies in handling complex technology and equipment, lack or inadequate procedures, high workload, distractions and interruptions, deficiencies in the design of related equipment and unsuitable working environment^{6,14,15}. Researchers

concluded that there were uncontrolled risks in the intravenous processes and proposed several strategies to reduce these errors, such as: written procedures and standards, training in injectable drug preparation and administration, preparation of injectable drugs in pharmacy aseptic services, multidisciplinary teams involving clinical pharmacists, and changes in the design of equipment.

In a study reviewing 2,238 patient safety incidents involving predominantly injectable medicines, submitted from up to 29 critical care units each year in the North West of England between 2009 and 2012, 452 (20%) of these incidents led to actual harm to patients and 1,461 (65%) incidents were judged to have been preventable. Those most commonly reported involved the following injectable medicines: noradrenaline (161 incidents, 92 with harm), heparins (153 incidents, 29 with harm), morphine (131 incidents, 14 with harm) and insulin (111 incidents, 54 with harm). The administration of medicines was the stage in the process where incidents were most commonly reported. It was also the stage most likely to harm patients. Preparation of medicines was described as a factor in 266 incident reports (10% of total), the most common classifications being incorrect checking of the drug (109 incidents, 13 with patient harm), incorrect preparation (98 incidents, 12 with patient harm) and incorrect or no labelling of the drug (75 incidents, 3 with patient harm)¹⁶.

Medication administration errors persist in units with electronic prescribing and automated dispensing. In a disguised observational study in two clinical units using a computerized prescription order entry program with online pharmacy validation and decentralized profiled automated dispensing cabinets, where 402 intravenous administrations represented 17.4% of the number of opportunity of errors, the drug was not reconstituted/diluted according to the recommendations of the summary of product characteristics in 8.6% of intravenous administrations and wrong infusion rate were detected in 27 cases¹⁷.

A recent systematic review of the prevalence of intravenous medication errors in the United Kingdom¹⁸, which collected several of the previous studies^{14,15}, found a weighted mean incidence of 101 intravenous medication errors per 1,000 administrations. Half were errors in medication administration, with the largest number of these errors involving the wrong rate of administration. The authors concluded that it was important to focus on interventions to mitigate these types of errors.

A study comparing the rate of errors in intravenous medicine preparation at the bedside in neonatal intensive care units vs the preparation error rate in a hospital pharmacy service found that calculation errors can be eliminated using protocols based on standard drug concentrations, and that accuracy error rates affected both neonatal intensive care units (55%) and hospital pharmacy services (34%), depending on the syringes and preparation techniques used¹⁹.

Contaminated injectable medications can cause severe complications to patients and increase morbidity in hospitals. A systematic review and meta-analysis on the period 2000-2018 found significantly higher contamination rates for the preparation of parenteral medication in the clinical environment compared to pharmacy environment: the overall contamination rate of doses prepared by nursing/ medical staff was 7.8%, and 0.08% for doses prepared by pharmacy staff²⁰.

Although there is increasing recognition of occupational exposure of hazardous medicines, such as chemotherapy during dose preparation²¹, there is now also evidence of occupational exposure of nurses when preparing antibiotics in clinical areas²². This may result in adverse health effects such as hypersensitivity, allergic reactions, resistance, and anaphylactic shock.

Council of Europe recommendations

Safer preparation of injectable medicines was one of the best practices proposed in the report Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices, developed for the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2006 by a committee of experts⁹. The report states that the use of injectable medicines is growing, doses are prepared on hospital wards due to insufficient resources and multiple problems have been identified during the preparation that compromise patient safety.

The report strongly recommends that injectable dose preparation on nursing units be minimized by centralising aseptic dose preparation within

hospital pharmacies and that products are prepared in ready-to-administer form.

In January 2011, the Committee of Ministers of the Council of Europe adopted the Resolution CM/Res AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients²³. Five years later published additional guidance in the Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use²⁴, and the parent Resolution CM/Res AP (2011)1 was updated and reissued²⁵.

The report defines "reconstitution" as the manipulation to enable the use or application of a medicinal product in accordance with the instructions given in the summary of product characteristics, and states that the reconstitution of medicinal products in health care establishments is not harmonised throughout Europe.

The resolution highlights that medication errors, including those involving the reconstitution of a medicinal product into a dosage form that is ready to be used or administered to a patient, and quality defects associated with inappropriate reconstitution, have serious implications for patient safety. It states that the quality of reconstituted medicines in healthcare centers should ideally be the same, regardless of where reconstitution takes place, but in real practice risks are greater when reconstitution is carried out in clinical areas. Then, it encourages healthcare establishments to ensure that parenteral medications are properly reconstituted through the preparation in the hospital pharmacy or by purchasing ready-to-administer products. Nevertheless, as capacity is generally not available to allow this, the reconstitution considered to be low risk can be done on the wards. The use of a risk assessment approach is recommended to identify high-risk products that should be reconstituted in the pharmacy and which could be safely reconstituted in clinical areas with appropriate risk-reduction measures²⁶.

Several European countries have developed practical guidelines and assessment tools to improve the reconstitution process in accordance with the recommendations of these reports, with the aim of improving patient safety in hospitals; these include the United Kingdom, the Netherlands and Spain²⁷⁻³⁰. However, these efforts have been focused primarily on ensuring the implementation of best practices for injectable preparation in clinical areas instead of promoting the preparation of injectable medications in the pharmacy. For this reason, although the publication of these resolutions was an opportunity to promote aseptic preparing units in hospital pharmacies in Europe, these units have been developed to a very limited extent. Challenges of implementing CM/Res(2016) in European hospitals include additional costs for clean rooms, clean room technology and monitoring, qualified staff recruitment, changes on medicines legislation and complexity of the process and control related risks³¹.

Experience in England and recent proposals to improve preparation and administration of injectable medicines

A death from a potassium chloride concentrate injection error in England was published by Whitelaw in 1974³². This death and others from potassium and other injectable medicines prompted the publication of the Breckenridge report providing guidance on addition of drugs to intravenous infusion fluids in 1976³³. The report included the following recommendation: "The addition of drugs to intravenous infusion fluids is an aseptic pharmaceutical procedure which should ideally be carried out in appropriate envi-

ronmental conditions under the direct control of a pharmacist. However, because this procedure must sometimes be undertaken immediately prior to administration, it is often carried out on the wards by medical or nursing staff. The pharmacist should therefore carefully examine the possibilities of providing a dispensing service for the necessary drug-infusion mixtures which would enable these to be aseptically prepared in the pharmacy. This is particularly important if the contents of more than one vial or ampoule are to be added to the infusion fluid". Sadly, the guidance was not fully implemented in hospitals in England and more incidents of deaths and serious harms from potassium chloride and other injectable medicines continued to be reported³⁴⁻³⁷.

In 2007 reviewing data from the new National Health Service (NHS) National Reporting and Learning System (NRLS) and published research, Safety Alert 20 on Safer Use of Injectable Medicines was issued²⁷. In this publication it was noted that the incidence of errors in prescribing, preparing and administering injectable medicines is higher than for other forms of medicine. This was evidenced by incident reports to the NRLS and research studies. It was again recommended that ready-to-administer or ready-to-use injectable products of standard strength should be provided, that will minimise risks when preparing and administering injectable medicines.

Since 2007, the National Patient Safety Agency and successor organizations responsible for issuing patient safety alerts to the NHS in England have issued many alerts associated with the unsafe use of injectable medicines, in situations where the risks could be reduced by the provision of ready-to-administer or ready-to-use injectable medicines and the prospective review by a pharmacist of the prescription before preparation and use³⁸⁻⁴⁰.

In 2019, Lord Carter of Coles was commissioned by the Department of Health to review the quality, safety and resilience of the NHS hospital pharmacy aseptic services in England. In the introduction to his report, entitled Transforming NHS Pharmacy Aseptic Services in England, Lord Carter observed that these services are "an *unsung hero*" and that by transforming these services, the NHS has the chance to deliver better clinical outcomes, an improved patient experience and deliver considerable productivity gains. It presents one of the best opportunities to improve patient care and deliver significant savings¹³.

In March 2020, the draft report was largely complete and focused on nursing staff savings through the use of ready-to-administer injectable medicines. However, afterwards, in light of the experience during the COVID-19 first wave pandemic, the report was reframed in order to reflect lessons learned and how they effects aseptic medicines, specifically to:

- Recognise the positive impact of ready-to-administer injectable medicines on critically ill patients.
- Recognise the need to embed these changes in NHS clinical practice.
- Explore the opportunities to employ ready-to-administer medication in the home or in non-acute settings to relieve pressure on hospital beds.

The report states that during the pandemic clinicians prescribed standardised concentrations and volumes of injectable medicines. Aseptic units have been able to deliver these ready-to-administer standardised injectables to treat critically ill COVID-19 patients in hospitals, and nursing staff expressed their preference for these ready-to-administer medicines and their desire to continue to use them going forward. Consequently, in the pandemic recovery period it had become clear that the NHS must make additional efforts to increase the number of ready-to-administer medicines. The identified benefits from implementing the report proposals are summarised in table 1.

Table 1. Expected benefits by transforming NHS pharmacy aseptic services in England¹³.

1. Building a system which is resilient and has capacity.
2. Removing unwarranted variations through standardisation.
3. Increasing safety and the transparency of quality assurance for patients.
4. Assuring continuity of supply.
5. Increasing patient safety by reducing errors in the manipulation and administration of these medicines.
6. Improving patient experience by enabling care closer to home.
7. Freeing up the time of 4,000 nursing staff for patient care.
8. Increasing productivity from the medicines budget.

The report proposes a fundamental change in the operating model, to enable the NHS to move from small over-stretched pharmacy aseptic units to a national network of regional hubs with the capacity to produce high volume products on an industrialised scale using automated systems in off-hospital sites. Achieving this will require an industrial step change in production, using advances in technology including automation, which will need considerable investment, but will yield significant returns in quality and cost. It is estimated that this model can increase the current provision of 3.4 million doses in English hospitals to over 40 million doses and this can release the time of over 4,000 whole time equivalent nurses each year who would be making up these doses on wards.

In England it has also been recognised that drug administration errors are the most common type of intravenous error and that more action is required to standardise policies and procedures between NHS hospitals to improve intravenous infusion safety^{18,41}. Smart infusion devices with dose error reduction software (DERS) when implemented effectively would minimise wrong infusion rate errors^{42,43}. However, although the aim of smart infusion pumps is to improve patient safety, there are barriers and challenges to do this leading sometimes to infusion errors due to workarounds, poor workflow, and technology limitations^{44,45}.

The Healthcare Safety Investigation Branch (HSIB) funded by the Department of Health in England, recently conducted an Investigation into the procurement, usability and adoption of 'smart' infusion pumps⁴⁶. This investigation focused on understanding the challenges involved in introducing smart infusion pump technology within NHS hospitals and reviewed the safety risks associated with implementing this technology, leading to safety recommendations about how these risks need to be managed.

The investigation identified that in England there is currently no agreed national drug library for use in NHS hospitals. Additionally, there are no national guidelines or standards on how to implement drug libraries. Using smart pumps requires staff to be trained in the use of a drug library and DERS. This is a complex and often unfamiliar task for many staff. Besides, the infrastructure needed to implement smart pump technology requires the use of software to upload the drug library to the smart pumps, download data logs associated with usage (including alerts where DERS has prevented an "error"), and monitor the status of each smart pump in the system. Smart pumps need to be connected to a hospital's IT network and require specialist staff.

Recommendations for action included that the NHS develops an agreed specification that defines an open standard format for the sharing of event log data, thus allowing DERS to be evaluated to establish patient safety benefits. In addition, that validated national drug libraries for smart infusion pumps are developed and that training (possibly mandatory) is required for clinicians and pharmacists on the use of safety critical devices within a hospital.

Many of the findings and recommendations of HSIB report have also been found in other European publications. A European expert panel in 2013 concluded that the use of DERS is mainstream in the United States but in Europe it is with enthusiasts only, and that the first step in the implementation of smart pumps and drug libraries is the introduction of standardised drug concentration and volumes. Ideally, pump manufacturers should produce template drug libraries, and if possible provide technical support to help users to customise them. Networked connectivity for smart pumps is essential⁴⁷.

In a recent literature review of the role of the pharmacist in smart infusion pumps, the authors found two predominant themes for the creation of a drug library: using a multidisciplinary team, consisting of a pharmacist, nurses and physicians, and standardisation of infusions⁴⁸. The pharmacist had the main role of creating a drug library. The presumed reason for this is that, as drug experts, pharmacists had a critical role in ensuring that an accurate and safe drug library was built, which would be of the utmost importance when it comes to patient safety.

Discussion

As healthcare continues to develop to meet the needs of patients, the use of injectable medicines increases, with more doses prescribed, prepared, administered and monitored. Two important practices to support the safe use of injectable medicines, namely pharmacy aseptic preparation services to provide ready-to-administer injectable medicines and the use of smart

pumps with DERS have generally had limited implementation in European hospitals compared to those in North America.

In the past, hospital pharmacists in Europe have presented information about the high rate of medication errors and the absence of good manufacturing practices on wards as reasons why the preparation of injectable medicines should be transferred to hospital pharmacy services. Although this safer practice has been supported by national and European reports, this transfer has not occurred to any great extent. Barriers include the additional cost of the aseptic environment, equipment, quality assurance, additional logistics required to supply and store aseptically prepared products, and the cost and difficulty of recruiting additional aseptic services staff.

The full implementation of smart infusion pumps and syringe drivers has been hindered by difficulties in agreeing standard concentrations of infusions, insufficient pharmacy resources to build drug libraries and difficulties in uploading and downloading data to and from smart pumps via hospital WIFI systems.

The COVID-19 pandemic is prompting a re-evaluation of the work of all clinical staff, and the need to reduce unnecessary variation in clinical practices and to have systems in place which have resilience and capacity. It has highlighted the significant time that nurses spend preparing injectable medicines. This work takes them away from direct patient care at a time when many European countries have insufficient nursing staff to meet demand. These concerns have risen to the top of hospital and national agenda's for action.

Expansion of hospital pharmacy aseptic preparation services from only focusing on injectable medicines that cannot be prepared in clinical areas (e.g. total parenteral nutrition, cancer chemotherapy and small number of specialist products), to a wider range of products requiring a much larger number of doses (e.g. antibiotics and error prone products) would save significant amounts of nursing time, as well as allow standardisation of product ranges and provide more resilient systems with capacity. These new services would improve product quality and help minimise preparation errors. Other important benefits include enabling more injectable medicines to be administered to patients at home.

Proposals from the Carter report in England recommend moving from small overloaded aseptic pharmacy units to a national network of regional centers with the capacity to produce high-volume products on an industrial scale using automated systems. This additional step has been taken to our knowledge, at least in the Netherlands where a center of this type has already been created and owned by several hospitals as shareholders⁴⁹.

If the expansion of aseptic services was also linked to standardizing injectable medicines procedures, drug libraries and drug administration using smart infusion devices this would also help minimise drug administration errors.

When change is proposed, there are always concerns that the staff group previously undertaking the role is at risk of losing their skills. To avoid this, nurses' knowledge and ability to prepare injectable medicines should be maintained. This could be achieved by identifying small numbers of injectable medicines, e.g. some first doses, that could continue to be prepared by nursing staff and providing standardised training for qualified nursing staff and students on safe preparation and administration of injectable medicines. Pharmacy services should play a larger role in developing, delivering and assessing the effectiveness of this training.

The introduction of larger numbers of aseptically prepared injectable medicines may introduce new types of errors. For example doses could be omitted or delayed if there are delays in delivering enough ready-to-administer products to clinical areas in a timely manner. Most ready-to-administer products require refrigerated storage in clinical areas, and these products could be wasted if they are not stored correctly or they pass their shorter expiry dates. There is also increased risk of mis-selection errors of different ready-to-administer products if the labelling and packaging of these products look very similar. Aseptic units should make judicious use of colour and design to help differentiate injectable products. Plans for expanded aseptic services should include thorough risk assessment to identify risks and mitigating actions to minimise these risks. These expanded aseptic services should be piloted to identify and manage additional risks before they are offered to all clinical areas.

In conclusion, there are new opportunities to expand the role of hospital pharmacy departments in Europe to deliver more extensive services

for injectable medicines. The COVID pandemic has stimulated hospitals to place greater value on nurses time and on resilient systems to assure capacity, continuity and quality. These factors are in addition to the need to further improve patient safety by reducing medication errors. A re-examination of how injectable medicines are prepared and administered in European hospitals would be very timely.

Bibliography

1. American Society of Health-System Pharmacists. Proceedings of a summit on preventing patient harm and death from i.v. medication errors. *Am J Health-System Pharm.* 2008;65(15):2367-79.
2. Hicks R, Becker S. An overview of intravenous-related medication administration errors as reported to MEDMARX, a national medication error-reporting program. *J Infus Nurs.* 2006;29(1):20-7. DOI: 10.1097/00129804-200601000-00005
3. Institute for Safe Medication Practices. ISMP safe practice guidelines for adult IV push medications. [Internet] 2015 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.ismp.org/guidelines/iv-push>
4. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open.* 2017;7(12):e015912. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015912
5. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ.* 2003;326(7391):684-8. DOI: 10.1136/bmj.326.7391.68
6. Taxis K, Barber N. Causes of intravenous medication errors: an ethnographic study. *Qual Saf Health Care.* 2003;12(5):343-7. DOI: 10.1136/qhc.12.5.343
7. McDowell SE, Mhisa S, Ashby D, Ferner RE. Republished paper: Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Postgrad Med J.* 2010;86(1022):734-8. DOI: 10.1136/qshc.2008.029785re
8. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. [Internet] Council of Europe. 2006 [accessed 01/16/2021]. Available at: http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/Council_of_Europe_Medication_Safety_Report_19-03-2007.pdf
9. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr.* 2011;69(1):30-7. DOI: 10.1016/j.pharma.2010.09.002
10. Bermejo-Vicedo T, Gorgas MQ. COVID-19 pandemic: New challenge for hospital pharmacy services. *Farm Hosp.* 2020;44(Suppl 1): 53-4. DOI: 10.7399/fh.11511
11. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila-Pousa C, Flox-Benítez MP, Ladrón de Guevara-García M, et al. Hospital pharmacy compounding against COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S49-52. DOI: 10.7399/fh.11492
12. Wilkinson E. No going back: how the pandemic is changing hospital pharmacy. [Internet] *The Pharmaceutical Journal.* 2020 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://pharmaceutical-journal.com/article/feature/no-going-back-how-the-pandemic-is-changing-hospital-pharmacy>
13. Department of Health and Social Services (England). Transforming NHS Pharmacy Aseptic Services in England. A national report for the Department of Health and Social Care by Lord Carter of Coles. [Internet] Octubre 2020 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/transforming-nhs-pharmacy-aseptic-services-in-england>
14. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci.* 2003;25:104-11.
15. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:190-5.
16. Thomas AN, Taylor RJ. An analysis of patient safety incidents associated with medication reported from critical care units on the North West of England between 2009 and 2012. *Anaesthesia.* 2014;69(7):735-45. DOI: 10.1111/anae.12670
17. Rodríguez-González CG, Herranz-Alonso A, Martín-Barbero ML, Durán-García E, Durango-Limáñez MI, Hernández-Sampelayo P, et al. Prevalence of medication administration errors in two medical units with automated prescription and dispensing. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19(1):72-8. DOI: 10.1136/amiqnl-2011-000332
18. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, Randall M, Skelland T, Weston E. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(1):3-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2018-001624
19. Campino A, Arranz C, Unceta M, Rueda M, Sordo B, Pascual P, et al. Medicine preparation errors in ten Spanish neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2016;175(2):203-10. DOI: 10.1007/s00431-015-2615-4

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

20. Larmenê-Beld KHM, Frijlink HW, Taxis K. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):609-17. DOI: 10.1007/s00228-019-02631-2
21. 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. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.9103
22. Sessink PJM, Nyulasi T, Harladsson ELM, Rebic B. Reduction of contamination with antibiotics on surfaces and in environmental air in three European hospitals following implementation of a closed-system drug transfer device. *Ann Work Expo Health.* 2019;63(4):459-67. DOI: 10.1093/annweh/wxz010
23. Council of Europe. Resolution CM/Res AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Internet] 2011 [accessed 01/16/2021]. Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About_us/About_EDQM/History/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf
24. Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)2 on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use. [Internet] 2016 [accessed 01/16/2021]. Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_2_good_reconstitution_practices_in_health_care_establishments_for_medicinal_products_for_parenteral_use.pdf
25. Council of Europe. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. [Internet] 2016 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.edqm.eu/en/Quality-Safety-Standards-Resolutions-1588.html>
26. Scheepers HPA, Beaney AM, Le Brun PPH, Neerup Handlos V, Schutjens MDB, Walsler S, et al. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in health-care establishments in Europe. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(1):50-3. DOI: 10.1136/ejpharm-2015-000709
27. National Patient Safety Agency. Patient Safety Alert 20. Safer use of injectable medicine. [Internet] 2007 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/02/2007-NRLS-0434-Injectable-medicines-PSA-2007-v1.pdf>
28. VMS. High risk medication: preparation and administration of parenteralia. Utrecht, The Netherlands; 2009.
29. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Internet] Junio 2014 [accessed 01/16/2021]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
30. Beaney AM, Le Brun P, Ravera S, Scheepers H. Council of Europe Resolution CM/Res(2016)2: a major contribution to patient safety from reconstituted injectable medicines? *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(4):216-21. DOI: 10.1136/ejpharm-2018-001723
31. Vignaud S. Resolution CM/Res(2016)2 and Centralised Intra Venous Additive Services (CIVAS): Challenges and opportunities. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy.* 2017;2(3):137-42. DOI: 10.1515/php-2017-0023
32. Whitelaw AG. Letter: Accidental injection of potassium. *Br Med J.* 1974;13;3(5923):115. DOI: 10.1136/bmj.3.5923.115-a
33. Breckenridge A. Report of the working party on the addition of drugs to intravenous infusion fluids –Breckenridge report in health services development. [Internet] London: Department of Health and Social Security; 1976 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/04/HC769-Health-Services-Development-Addition-of-Drugs-to-IV-Fluids-The-Breckenridge-Report-DH-1976-1.pdf>
34. Hawkins C. Hazard of potassium chloride solution. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6563):54. DOI: 10.1136/bmj.294.6563.54-a3
35. Cousins DH, Upton DR. Medication Errors: Stop these parenteral blunders. *Hospital Pharmacy Practice.* 1994;4:388-90.
36. Cousins DH, Upton DR. Medication Error report 32. Lethal drug ampoules still being issued. *Pharmacy in Practice.* 1995;5:130-2.

37. Cousins DH, Upton DR. Is it time to make strong potassium chloride a controlled drug? *Pharmacy in Practice*. 2000;10:187.
38. National Patient Safety Agency. Rapid Response Report 2. Risk of confusion between non-lipid and lipid formulations of injectable amphotericin. [Internet] 2007 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20171030131207/http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/type/alerts/?entryid45=59874&p=3>
39. National Patient Safety Agency. Rapid Response Report 13. Safer administration of Insulin. [Internet] Report 13. 2010 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20171030124645/http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/type/alerts/?entryid45=74287>
40. NHS Improvement. Patient Safety Alert. Risk of death and severe harm from error with injectable phenytoin. [Internet] 2016 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.england.nhs.uk/2016/11/risk-death-and-severe-harm-error-injectable-phenytoin/>
41. Lyons I, Furniss D, Blandford A, Chumbley G, Iacovides I, Wei L, *et al*. Errors and discrepancies in the administration of intravenous infusions: a mixed methods multi-hospital observational study. *BMJ Qual Saf*. 2018;27(11):892-901. DOI: 10.1136/bmjqs-2017-007476
42. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, López-Herce J, Calleja-Hernández MA, Martínez-Martínez F, Iglesias-Peinado I, *et al*. Impact of implementing smart infusion pumps in a pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(21):1897-906. DOI: 10.2146/ajhp120767
43. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, de Lorenzo-Pinto A, González-Vives I, López-Herce J, Carrillo-Álvarez A, *et al*. Implementation of smart pump technology in a paediatric intensive care unit. *Health Informatics J*. 2015;21(3):209-22. DOI: 10.1177/1460458213518058
44. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp*. 2020;44(3):114-21. DOI: 10.7399/fh.11410
45. Institute for Safe Medication Practices. Guidelines for optimizing safe implementation and use of smart infusion pumps. [Internet] 2020 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.ismp.org/guidelines/safe-implementation-and-use-smart-pumps>
46. Healthcare Safety Investigation Branch. Investigation into the procurement, usability and adoption of 'smart' infusion pumps. [Internet] 2020 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://www.hsib.org.uk/investigations-cases/smart-pumps/final-report/>
47. Clark C. How to implement 'smart' pump technology successfully to help reduce IV medication errors. [Internet] *Hospital Pharmacy Europe*. 2013 [accessed 01/16/2021];68:17-20. Available at: https://hospitalpharmacyeurope.com/wp-content/uploads/2019/07/CF_RT_2.pdf
48. Shah N, Jani Y. Implementation of smart infusion pumps: A scoping review and case study discussion of the evidence of the role of the pharmacist. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(4):239. DOI: 10.3390/pharmacy8040239
49. Vermes A. Centralisation of production and compounding: The Dutch perspective. [Internet] Session PC2: Hospital Mergers and the Centralisation of Production Services, EAHP Annual meeting March 2018 [accessed 01/16/2021]. Available at: <https://events.eahp.eu/pdfs/23ac/031.pdf>



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedificados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC

Pharmacist-led intervention on potentially inappropriate prescription in patients with polypharmacy: PHARM-PC clinical trial protocol

Jesús Martínez-Sotelo¹, Manel Pinteño-Blanco¹, Rosario García-Ramos², Joan Llobera-Cànoves³, María Isabel Cadavid-Torres⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Comarcal de Inca, Inca (Baleares). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña). España. ³Unidad de Investigación de Atención Primaria de Mallorca, Servicio de Salud de las Islas Baleares. Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa). RedIAPP. España. ⁴Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña). España.

Autor para correspondencia

Jesús Martínez Sotelo
Carretera Vella de Llubí, s/n
07300 Inca (Baleares). España.

Correo electrónico:
jesus.martinezs@hcin.es

Recibido el 22 de octubre de 2020;
aceptado el 23 de febrero de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11575

Cómo citar este trabajo

Martínez-Sotelo J, Pinteño-Blanco M, García-Ramos R, Llobera-Cànoves J, Cadavid-Torres MI. Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedificados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC. *Farm Hosp*. 2021;45(4):210-5.

Resumen

Objetivo: La polimedicación y la medicación potencialmente inapropiada (que presenta balance beneficio-riesgo desfavorable) son importantes preocupaciones respecto a los pacientes mayores en atención primaria, ya que pueden incrementar el riesgo de morbilidad y mortalidad, así como los costes sanitarios. Diversos estudios han evaluado el impacto de la revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico sobre variables de adecuación, recursos sanitarios y/o costes. Sin embargo, no se han encontrado ensayos controlados aleatorizados por clúster que evalúen globalmente todas estas variables. El objetivo de este estudio es determinar el impacto de una revisión sistemática de medicación conducida por el farmacéutico para reducir el número medio y la proporción de pacientes con medicación potencialmente inapropiada (objetivo principal), así como para reducir la morbilidad y los costes (objetivos secundarios).

Método: Se realizará un ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado por clústeres, donde los médicos de atención primaria, en representación de sus respectivos cupos de pacientes, serán aleatorizados a recibir recomendaciones del farmacéutico para retirar medicaciones potencialmente inapropiadas detectadas mediante combinación de méto-

Abstract

Objective: Polypharmacy and potentially inappropriate medications (that is, those associated with an unfavorable risk-benefit ratio) are common concerns in the context of elderly patients treated in primary care as they may increase the risk of morbidity and mortality, as well as health-care costs. Several studies have assessed the impact of pharmacist-led systematic reviews with respect to prescription appropriateness, health outcomes and/or costs. However, no cluster-randomized controlled trial has been identified that provides an overall assessment of these variables. The objective is to determine the effectiveness of a pharmacist-led systematic medication review in reducing the mean number and proportion of patients on potentially inappropriate medications (primary goal); as well as in decreasing morbidity and mortality and the cost of medications and the use of healthcare resources (secondary goals).

Method: An open-label, cluster-randomized controlled trial will be conducted; where primary care physicians will be randomized either to receive (intervention group) or not to receive pharmacist recommendations to withdraw potentially inappropriate medications detected through the combined use of explicit and implicit criteria (control group). Primary end-

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Prescripción inapropiada; Ancianos; Polimedicación; Atención primaria.

KEYWORDS

Pharmaceutical care; Inappropriate prescribing; Elderly; Polypharmacy; Primary care.



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

dos implícitos y explícitos (grupo intervención) o no recibirlas (grupo control). Las variables primarias serán la proporción de pacientes y el número medio de medicaciones potencialmente inapropiadas por paciente. Las variables secundarias serán los recursos asistenciales frecuentados, proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia; y costes de medicamentos y de recursos asistenciales.

Conclusiones: Análogamente a estudios similares, y en base al diseño de nuestro estudio, esperamos obtener reducción estadísticamente significativa para medicaciones potencialmente inapropiadas y costes de medicamentos. Sin embargo, no esperamos diferencias significativas en morbilidad ni en costes de recursos asistenciales.

Introducción

La prescripción de medicaciones potencialmente inapropiadas (MPI) es una cuestión especialmente relevante en los pacientes de edad avanzada y/o polimedificados, tanto por su elevada prevalencia^{1,2}, como por sus consecuencias negativas, tales como el incremento de riesgo de morbilidad y de costes sanitarios^{3,4}.

Se pueden considerar MPI como aquellas que presentan un balance beneficio-riesgo y/o coste-efectividad desfavorable⁵, y para su detección se dispone de diversas herramientas. Por un lado, existen métodos implícitos (por ejemplo, *Medication Appropriateness Index*⁶), que están basados en juicios clínicos y tienen en cuenta circunstancias específicas del paciente y del tratamiento. Por otro lado, los métodos explícitos consideran escenarios predefinidos de MPI basados en la evidencia y en el consenso de expertos, entre los que cabe destacar por su amplia utilización los criterios Beers, o los criterios STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*)^{7,8}. Además, existen también los denominados indicadores de calidad de prescripción (ICP), que son herramientas de gestión desarrolladas por las instituciones sanitarias para detectar fármacos o grupos terapéuticos con alternativas más coste-efectivas⁹.

No existe un único método ideal para evaluar la adecuación de la prescripción en pacientes pluripatológicos y/o polimedificados (en tratamiento con ≥ 5 fármacos) e hiperpolimedificados (≥ 10 fármacos)¹⁰. Por este motivo, Alfaro-Lara *et al.* consideran interesante el desarrollo de estrategias basadas en la combinación de diferentes métodos¹¹.

La implicación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia del paciente geriátrico ha mostrado resultados positivos respecto a reducción de MPI y costes de medicamentos^{12,14}, pero con datos menos consistentes sobre resultados en salud¹⁵.

Sin embargo, no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados por clúster, para prevenir contaminación entre pacientes del grupo intervención (GI) y grupo control (GC) atendidos por el mismo médico, que evalúen globalmente la efectividad de una revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico (RSM-F) basada en la combinación de diferentes herramientas de detección de MPI sobre variables de adecuación, resultados en salud y costes sanitarios, en pacientes mayores polimedificados en el ámbito de atención primaria (AP).

Basándose en la hipótesis de que la RSM-F podría reducir la prevalencia de MPI en pacientes mayores polimedificados en AP, se realizará un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado por clústeres, cuyos objetivos serán evaluar la reducción de proporción de pacientes con ≥ 1 MPI y número medio de MPI/paciente (objetivos principales) y la reducción de la morbilidad y los costes de medicamentos y recursos asistenciales (objetivos secundarios).

Métodos

Siguiendo recomendaciones de la declaración Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)¹⁶, se plantea la metodología de nuestro estudio.

Ámbito

Este ensayo clínico será realizado en seis centros de salud de AP del Sector Sanitario Tramuntana, con una población de referencia de aproxi-

madamente 128.000 personas, siendo aproximadamente el 15% mayores de 65 años.

Conclusiones: In line with similar reports and based on our study's design, we hope to obtain statistically significant reductions in the use of potentially inappropriate medications and in medication costs overall. We do not however expect to obtain significant reductions in morbidity or the cost of health resources employed.

madamente 128.000 personas, siendo aproximadamente el 15% mayores de 65 años.

Criterios de selección

A nivel clúster, serán incluidos los cupos (conjuntos de pacientes atendidos por el mismo médico) de AP cuyo médico responsable firme el consentimiento informado. De estos cupos, se incluirán pacientes de edad ≥ 65 años y en tratamiento con ≥ 5 fármacos crónicos, excluyendo aquellos que cumplan ≥ 1 de los siguientes criterios: atención habitual en la sanidad privada, desplazados, institucionalizados, incluidos en el programa de atención domiciliaria (Figura 1).

Intervención

La intervención se realizará a nivel clúster y consistirá en la RSM-F para detectar MPI y proporcionar recomendaciones al médico prescriptor sobre las estrategias terapéuticas más apropiadas para resolverlas, como se explica más detalladamente a continuación:

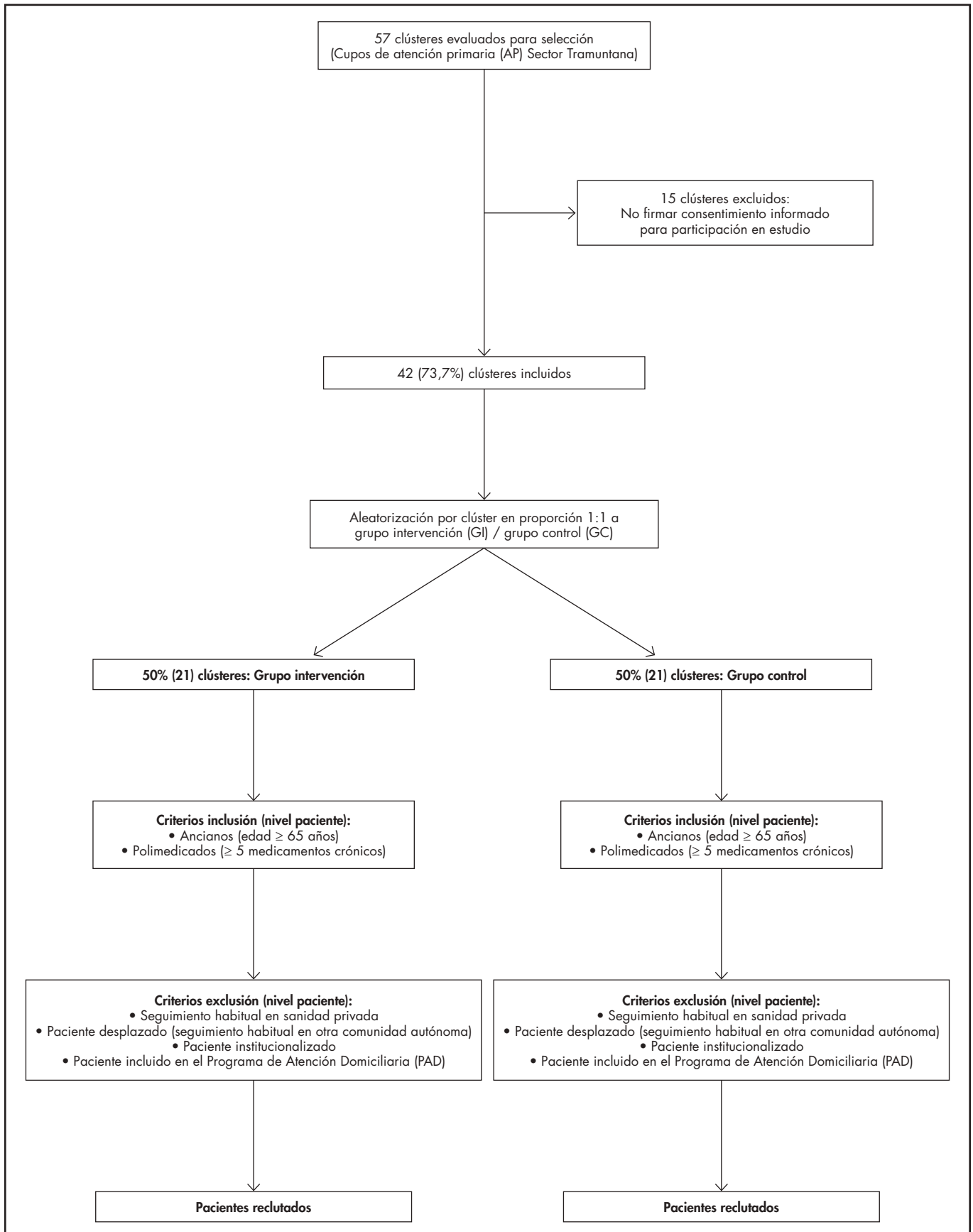
- Previamente, se recogerán los datos basales necesarios de la historia clínica electrónica (HCE), tanto para GI como para GC:
 - Demográficos: Edad, sexo.
 - Clínicos: Patologías crónicas.
 - Farmacoterapéuticos: Medicaciones crónicas.
- Detección de MPI: Tanto para GI como para GC, se llevará a cabo mediante combinación de métodos explícitos e implícitos (criterios STOPP/START⁸, información procedente de las fichas técnicas de los medicamentos [<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>], recomendaciones "no hacer" en el paciente crónico complejo¹⁷), con ayuda del programa informático CheckTheMeds® (<https://www.checkthemed.com>), junto con la aplicación de la batería de ICP del Servicio de Salud de las Islas Baleares.
- Solamente para GI, se comunicará a los médicos prescriptores a través de la HCE y/o verbalmente, si se considera necesario, la estrategia más adecuada para manejar cada MPI, considerando circunstancias particulares del paciente (por ejemplo: sí/no tratamiento previo con la alternativa propuesta, otras comorbilidades y/o otros tratamientos). Dichas estrategias podrán consistir en: suspender el tratamiento, ajustar la posología, sustituir la medicación, añadir un nuevo medicamento; junto con recomendaciones específicas de manejo, como pautas de inicio o retirada gradual en los casos necesarios. En caso de detección de una MPI potencialmente peligrosa en el GC, se informará al médico prescriptor, pero no se emitirán recomendaciones.

VARIABLES

En función de los objetivos del estudio, se evaluarán las siguientes variables a nivel paciente:

- Variables independientes:
- Demográficas: edad, sexo.
 - Clínicas: Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), proporción de pacientes con ≥ 2 patologías crónicas.
 - Farmacoterapéuticas: número de medicaciones crónicas, proporción de pacientes polimedificados e hiperpolimedificados.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de participantes. Criterios de selección de participantes, tanto a nivel clúster (cupos) como a nivel individual (paciente).



Variables primarias: Diferencia en la proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI/paciente entre el momento de la intervención y 6 meses después. Se considerará MPI aquella prescripción que cumpla alguno de los siguientes criterios: no indicación basada en la evidencia, posología superior o inferior a la recomendada, duplicidad, contraindicación, interacción, ausencia de fármaco potencialmente beneficioso. También se considerarán MPI, en base a los criterios de calidad de prescripción del Servicio de Salud de las Islas Baleares, aquellos medicamentos comercializados en los 5 años anteriores y que no presentan aportación terapéutica relevante frente a las alternativas disponibles en el mercado (por ejemplo: saxagliptina, silodosina, rosuvastatina), y medicamentos diferentes a los considerados como primera elección en el tratamiento de las patologías más prevalentes en el ámbito ambulatorio (por ejemplo: antiulcerosos-omeprazol, antidiabéticos orales-metformina, estatinas-simvastatina).

Variables secundarias:

- Morbilidad: Diferencia en el número medio de recursos sanitarios frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención, tanto hospitalarios (HOSP) como ambulatorios (AMBU). Se definirá HOSP como la variable compuesta de días de ingreso hospitalario (DIH: estancia ≥ 13 horas en unidad de hospitalización o urgencias para recibir atención especializada¹⁸) y visitas al servicio de urgencias hospitalarias (SUH). Se considerará AMBU la variable compuesta de visitas a: servicio de urgencias de atención primaria (SUAP), consultas externas de atención especializada (CAE) y consultas de atención primaria (CAP)¹⁹.
- Mortalidad: Proporción de pacientes fallecidos durante los 12 meses posteriores a la intervención, y días de supervivencia durante los 12 meses posteriores a la intervención.
- Coste de medicamentos: Diferencia en el coste medio anual estimado por paciente de los medicamentos implicados en las MPI (CA-MPI) entre el momento de la intervención y 6 meses después (mismo marco temporal que la variable principal), según el precio de facturación reflejado en el nomenclátor autonómico.
- Coste de recursos sanitarios: Diferencia en el coste medio por paciente de los recursos sanitarios (HOSP + AMBU) frecuentados durante los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención según las tarifas oficiales publicadas en el Boletín Oficial de las Islas Baleares¹⁸.

Marco temporal

A continuación, se detallan las fechas correspondientes a cada proceso del estudio:

- Reclutamiento de clústeres: Abril-mayo 2014.
- Asignación de clústeres: Enero 2015.
- Reclutamiento de pacientes: Enero-mayo 2015.
- Intervención: Enero-mayo 2015.
- Evaluación características basales: Enero-mayo 2015.
- Evaluación de variables principales: Julio-noviembre 2015.
- Evaluación de costes de medicamentos: Julio-noviembre 2015.
- Evaluación de morbimortalidad: Enero-mayo 2016.
- Evaluación de costes de recursos asistenciales: Enero-mayo 2016.
- Análisis y difusión de resultados: Junio 2016-Actualidad.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculará mediante contraste de proporciones para una diferencia en la proporción de pacientes con MPI del 15% entre GI (80%) y GC (65%) en base a los resultados de un estudio piloto no publicado. Para un poder estadístico del 80%, y asumiendo una tasa de pérdidas alrededor del 10%, el tamaño muestral requerido es 153. Dividiendo el tamaño muestral entre los 21 clústeres incluidos, obtendremos un tamaño medio de 8 pacientes por clúster. Aplicando un coeficiente de correlación intraclúster de 0,05²⁰, el factor de inflación será 1,35, resultando en un tamaño muestral final de 207 pacientes por grupo.

Reclutamiento

- Nivel clúster: Todos los médicos de AP del Sector Sanitario Tramuntana, en representación de sus respectivos cupos, que firmen el consentimiento informado serán reclutados y asignados aleatoriamente a GI o GC por el Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa).

- Nivel paciente: Del listado resultante de la aleatorización, el farmacéutico que realizará la RSM-F seleccionará cada día un clúster del GI y GC en orden consecutivo, y reclutará todos los pacientes citados para el día siguiente que cumplan criterios de selección, hasta completar el tamaño muestral.

Asignación

Para prevenir la contaminación entre pacientes tratados por el mismo médico, IdISBa aleatorizará los clústeres a GI o GC en proporción 1:1 mediante aleatorización balanceada en bloques de cuatro clústeres a través del software "Computer Program for Epidemiologists: WINPEPI (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>)"; manteniendo la confidencialidad del resultado de la aleatorización para asegurar su ocultación.

Cegamiento (enmascaramiento)

El cegamiento de los participantes (clústeres) no será posible, debido a la comunicación de estrategias de manejo de las MPI a los médicos asignados al GI.

Recogida y manejo de datos

Los datos serán recogidos por el farmacéutico que realizará la RSM-F en una hoja de cálculo electrónica, la cual estará protegida por encriptación y almacenada en un servidor seguro custodiado por el Departamento de Informática del Hospital Comarcal de Inca.

Análisis estadístico

Variables

Las variables del estudio serán analizadas a nivel paciente por intención de tratar, teniendo en cuenta todos los pacientes reclutados según el grupo al que sean inicialmente aleatorizados.

Respecto a las características basales, se realizará:

- Análisis descriptivo: Se emplearán medidas de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas y media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) para variables cuantitativas según la distribución sea o no normal, respectivamente. La normalidad de distribución de las variables cuantitativas y la homogeneidad de las varianzas serán verificadas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente.
- Análisis comparativo: Para evaluar la homogeneidad entre GI-GC. Se emplearán la prueba chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fischer si menos del 25% de las frecuencias esperadas es menor que 5 para variables cualitativas; y T-Student o U-Mann Whitney para variables cuantitativas dependiendo si la distribución es o no paramétrica, respectivamente.

Para las variables primarias y secundarias, se calculará la magnitud del efecto, expresada como diferencia de medias (variables cuantitativas) o diferencia de proporciones (variables cualitativas), aportando los correspondientes intervalos de confianza 95% (IC95) mediante las pruebas estadísticas que se indican a continuación:

- Variables primarias:
 - Pacientes con MPI: Diferencia de proporciones (IC95). Chi-cuadrado.
 - MPI/paciente: Diferencia de medias (IC95). T-Student/U-Mann Whitney.

Para tener en cuenta el efecto de clúster, se calculará el coeficiente de correlación kappa para las variables primarias.

- Variables secundarias:
 - Morbilidad: Diferencia de medias de episodios asistenciales (tanto HOSP como AMBU) (IC95). T-Student/U-Mann Whitney.
 - Mortalidad:
 - Diferencia de proporción de pacientes fallecidos (IC95). Chi-cuadrado.
 - Diferencia de días de supervivencia (IC95). Log-rank de Kaplan-Meier.
 - Costes (de medicamentos y recursos asistenciales): Diferencia de medias (IC95). T-Student/U-Mann Whitney.

Se considerará diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizará mediante el software Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS®) v22.0.

Análisis adicionales

No especificado en el protocolo, se evaluará el efecto de la intervención sobre los ingresos hospitalarios en los diferentes subgrupos resultantes de la combinación de los siguientes criterios: sexo (hombres/mujeres), edad (menor/mayor de 85 años), número de medicamentos (5-9/10 o más).

Monitorización

No se considera necesaria la constitución formal de un comité externo de monitorización de datos ni un análisis provisional, porque no se esperan daños asociados a la intervención. Por otro lado, en caso de recurrencia de síntomas asociados a la retirada de medicación inapropiada, ésta puede ser reiniciada en cualquier momento según juicio clínico.

Ética y difusión

Aprobación por comité de ética

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación de Atención Primaria de Mallorca y por el Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares con número IB2360/14 el 30/06/2014.

Enmiendas al protocolo

Desde su primera versión, el protocolo ha sufrido diversos cambios, los cuales se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

Consentimiento informado

El Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares aceptó solicitar el consentimiento informado a los médicos en lugar de a los pacientes, ya que la RSM-F está dirigida al médico, quien finalmente decidirá modificar o no el tratamiento del paciente en base a las recomendaciones proporcionadas por el farmacéutico. Además, el reclutamiento de los pacientes el día anterior a la visita médica sin realizar preselección previa, y la alta dispersión de los centros participantes, hacen imposible la firma del consentimiento informado por el paciente.

Confidencialidad

Para asegurar la confidencialidad de la información, los pacientes serán identificados mediante un código alfanumérico de tres dígitos y una letra.

Acceso a datos

Este estudio es parte de la tesis doctoral del investigador principal. Por este motivo, los datos y materiales no estarán abiertamente disponibles para el público, y solamente pueden ser transferidos a terceras personas bajo autorización de la Universidad de Santiago de Compostela (http://www.usc.es/export9/sites/webinstitucional/gi/centros/cptf/edi/descargas_EDI/CDS_cas_06_10_16.pdf).

Política de difusión

Los resultados de este estudio serán publicados en revistas de revisión por pares, y serán presentados en congresos de geriatría, farmacia clínica y medicina general, así como tesis doctoral del investigador principal. Se seguirán las guías de selección de autores, y no se pretende el uso de escritores profesionales.

Discusión

En base al diseño de nuestro estudio, esperamos obtener reducción estadísticamente significativa en proporción de pacientes con MPI y número medio de MPI por paciente, así como en el coste de medicamentos, en línea con los resultados mostrados por otros autores^{3,14}. Sin embargo, aunque esperamos observar una tendencia a la reducción de la morbimortalidad y de los costes de recursos asistenciales, las diferencias podrían no ser estadísticamente significativas, puesto que el tamaño muestral no se calculó para este fin, sino para demostrar reducción significativa de la proporción de pacientes con MPI.

Entre las fortalezas del estudio podríamos destacar la aleatorización por clústeres, que podría reducir la aparición de sesgos en los resultados al prevenir la contaminación entre pacientes de GI y GC atendidos por el mismo médico; o la aplicabilidad de los resultados tanto a otras áreas como a otros ámbitos con elevada prevalencia de este tipo de pacientes (unidades de hospitalización de medicina interna y/o geriatría; centros sociosanitarios y de cuidados prolongados, etc.) en base a la naturaleza pragmática del estudio y sus criterios de selección poco restrictivos. Además, la combinación de diversas herramientas (incluyendo criterios de eficiencia) permitirá detectar mayor cantidad de MPI y plantear mayor número de escenarios de optimización de prescripción.

Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño abierto podría provocar la aparición de sesgos, al conocer los médicos su pertenencia al GI al recibir las recomendaciones del farmacéutico, lo cual podría ser minimizado mediante la aleatorización de clústeres por personal ajeno al estudio. Otra limitación podría ser considerar la HCE como única fuente de información y principal vía de comunicación. Este hecho podría provocar infra- o sobredetección de MPI al no tener en cuenta medicamentos no financiados o patologías no registradas en la HCE. Sin embargo, debido a que el diseño aleatorizado asegura grupos equilibrados, esperamos que este hecho afecte de forma similar a ambos grupos sin influir significativamente en el efecto de la intervención. Por otro lado, algunos autores consideran la comunicación directa médico-farmacéutico como el modo más efectivo para aceptar recomendaciones sobre adecuación de la prescripción¹³. Esto no será posible en nuestro estudio, porque el reclutamiento de pacientes y la RSM-F se realizarán el día anterior a la consulta médica y por la elevada dispersión geográfica de los centros participantes.

En conclusión, nuestro ensayo clínico controlado aleatorizado por clústeres proporcionará evidencia sobre la efectividad de una RSM-F consistente en la detección de MPI mediante combinación de diferentes herramientas (incluyendo criterios de eficiencia) y en la comunicación de las estrategias individualizadas más apropiadas para resolver dichas MPI en pacientes mayores polimedicados, no solamente sobre variables intermedias de adecuación, sino también sobre variables relevantes (morbimortalidad y costes sanitarios).

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A Aina María Yañez Juan y al Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares por la aleatorización de clústeres. A Alfonso Leiva Rus por proporcionar asesoramiento estadístico. A Pilar Gayoso Diz por revisar el formulario de recogida de datos.

Presentación en congresos

Proyecto de Investigación presentado en el VII Congreso Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Centro Cultural Miguel Delibes (Valladolid); 5-7 de marzo de 2015.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Nuestro estudio proporcionará evidencia del impacto en salud e impacto económico de la actuación del farmacéutico en la adecuación del tratamiento del paciente geriátrico.

Los resultados podrían ser aplicables no solamente a otras áreas de atención primaria, sino también a otros ámbitos asistenciales con elevada prevalencia de este tipo de pacientes, como, por ejemplo: determinadas unidades de hospitalización (medicina interna, geriatría); centros sociosanitarios y de cuidados prolongados, etc.

Bibliografía

1. Filomena-Paci J, García-Alfaro M, Redondo-Alonso EJ, Fernández-San-Martín MI, Grupo Polimedcación Litoral. Prescripción inadecuada en pacientes polimedcados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(1):38-47. DOI: 10.1016/j.aprim.2014.03.013
2. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013;45(5):235-43. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.11.010
3. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med*. 2019;17(3):257-66. DOI: 10.1370/afm.2373
4. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler JB, Günster C, et al. The impact of potentially inappropriate medication on the development of health care costs and its moderation by the number of prescribed substances. Results of a retrospective matched cohort study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198004. DOI: 10.1371/journal.pone.0198004
5. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360-72. DOI: 10.1111/jcpt.12059
6. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
7. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. DOI: 10.1111/jgs.15767
8. Delgado-Silveira E, Montero-Erasquin B, Muñoz-García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
9. Vicens-Caldentey C, Sempere-Verdú E, Arroyo-Aniés MP, Hernández-Rodríguez MA, Palop-Larrea V, Orueta-Sánchez R, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Aten Primaria*. 2010;42(7):380-87. DOI: 10.1016/j.aprim.2009.09.025
10. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2018;8(3):e020270. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020270
11. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M, Marín-Gil R, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007
12. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana-Pérez MS, Casajús-Lagranja MP, Peris-Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp*. 2015;39(4):192-202. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8329
13. Campins I, Serra-Prat M, Gózzalo I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract*. 2017;34(1):36-42. DOI: 10.1093/fampra/cmw073
14. Campins I, Serra-Prat M, Palomera E, Bolívar I, Martínez MA, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit*. 2019;33(2):106-11. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.09.002
15. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2014;43(2):174-87. DOI: 10.1093/ageing/af169
16. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
17. Delgado-Silveira E. "No hacer" en paciente crónico complejo. En: Poveda-Andrés JL, coordinador. *Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: "No Hacer", una visión desde la Farmacia Hospitalaria* (N.º 8). Barcelona: Bayer Hispania; 2017.
18. Resolución del Director General del Servicio de Salud de Modificación de los Anexos 1 y 2 de la Orden de la Consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006. *Boletín Oficial de las Islas Baleares*, n.º 40 (17 de marzo de 2012).
19. Gorgas-Torner MQ, Páez-Vives F, Camós-Ramió J, De-Puig-Cabrera E, Jolonch-Santusagna P, Homs-Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39. DOI: 10.1016/j.farma.2011.06.015
20. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013;14:80. DOI: 10.1186/1745-6215-14-80



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

Pharmacist-led intervention on potentially inappropriate prescription in patients with polypharmacy: PHARM-PC clinical trial protocol

Intervención del farmacéutico en la prescripción potencialmente inapropiada en pacientes polimedicados: Protocolo ensayo clínico PHARM-PC

Jesús Martínez-Sotelo¹, Manel Pinteño-Blanco¹, Rosario García-Ramos², Joan Llobera-Cànaves³, María Isabel Cadavid-Torres⁴

¹Department of Pharmacy, Hospital Comarcal de Inca, Inca (Balears). Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña). Spain. ³Primary Care Research Unit, Mallorca, Servicio de Salud de las Islas Baleares. Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa). RedIAPP. Spain. ⁴Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical technology, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña). Spain.

Author of correspondence

Jesús Martínez Sotelo
Carretera Vella de Llubí, s/n
07300 Inca (Balears). Spain.

Email:
jesus.martinezs@hcin.es

Received 22 October 2020;
Accepted 23 February 2021.
DOI: 10.7399/fh.11575

How to cite this paper

Martínez-Sotelo J, Pinteño-Blanco M, García-Ramos R, Llobera-Cànaves J, Cadavid-Torres MI. Pharmacist-led intervention on potentially inappropriate prescription in patients with polypharmacy: PHARM-PC clinical trial protocol. *Farm Hosp.* 2021;45(4):210-5.

Abstract

Objective: Polypharmacy and potentially inappropriate medications (that is, those associated with an unfavorable risk-benefit ratio) are common concerns in the context of elderly patients treated in primary care as they may increase the risk of morbidity and mortality, as well as health-care costs. Several studies have assessed the impact of pharmacist-led systematic reviews with respect to prescription appropriateness, health outcomes and/or costs. However, no cluster-randomized controlled trial has been identified that provides an overall assessment of these variables. The objective is to determine the effectiveness of a pharmacist-led systematic medication review in reducing the mean number and proportion of patients on potentially inappropriate medications (primary goal); as well as in decreasing morbidity and mortality and the cost of medications and the use of healthcare resources (secondary goals).

Method: An open-label, cluster-randomized controlled trial will be conducted; where primary care physicians will be randomized either to receive (intervention group) or not to receive pharmacist recommendations to withdraw potentially inappropriate medications detected through the combined use of explicit and implicit criteria (control group). Primary end-

Resumen

Objetivo: La polimedicación y la medicación potencialmente inapropiada (que presenta balance beneficio-riesgo desfavorable) son importantes preocupaciones respecto a los pacientes mayores en atención primaria, ya que pueden incrementar el riesgo de morbimortalidad y los costes sanitarios. Diversos estudios han evaluado el impacto de la revisión sistemática de la medicación conducida por el farmacéutico sobre variables de adecuación, recursos sanitarios y/o costes. Sin embargo, no se han encontrado ensayos controlados aleatorizados por clúster que evalúen globalmente todas estas variables. El objetivo de este estudio es determinar el impacto de una revisión sistemática de medicación conducida por el farmacéutico para reducir el número medio y la proporción de pacientes con medicación potencialmente inapropiada (objetivo principal), así como para reducir la morbimortalidad y los costes (objetivos secundarios).

Método: Se realizará un ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado por clústeres, donde los médicos de atención primaria, en representación de sus respectivos cupos de pacientes, serán aleatorizados a recibir recomendaciones del farmacéutico para retirar medicaciones potencialmente inapropiadas detectadas mediante combinación de méto-

KEYWORDS

Pharmaceutical care; Inappropriate prescribing; Elderly; Polypharmacy; Primary care.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Prescripción inapropiada; Ancianos; Polimedicación; Atención primaria.



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.

points will be the proportion of patients on potentially inappropriate medications and the mean number of such medications per patient. Secondary endpoints will be healthcare resources used, the proportion of patients who die and the mean number of days survived, as well as the cost of medications and cost of healthcare resources used.

Conclusions: In line with similar reports and based on our study's design, we hope to obtain statistically significant reductions in the use of potentially inappropriate medications and in medication costs overall. We do not however expect to obtain significant reductions in morbimortality or the cost of health resources employed.

Introduction

Prescription of potentially inappropriate medications (PIMs) is a major concern, especially in the context of elderly and/or polymedicated patients, given its high prevalence^{1,2} and its negative impact, demonstrated through a high morbimortality risk and elevated healthcare costs^{3,4}.

A medication is considered potentially inappropriate if it is associated with an unfavorable risk/benefit and/or cost/effectiveness ratio⁵. Several tools are available for identifying PIMs. On the one hand, there are several implicit methods (e.g., the medication appropriateness index⁶), based on clinical judgement and specific patient- and treatment-related circumstances. On the other, explicit methods have been developed, which consider predefined evidence and expert consensus-based PIM scenarios. These include the widely used Beers Criteria and the STOPP/START tool (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment)^{7,8}. There are also the so-called prescribing quality indicators (PQIs), which comprise a series of management tools developed by healthcare institutions to detect drugs or drug groups for which more cost-effective alternatives exist⁹.

No single ideal method exists to evaluate the appropriacy of the medication prescribed to multimorbid and/or polymedicated (treated with ≥ 5 drugs) and hyperpolymedicated (≥ 10 drugs) patients¹⁰. For that reason, Alfaro-Lara *et al.* consider it necessary to develop strategies based on a combination of different methods¹¹.

The involvement of pharmacists in the optimization of geriatric patients' treatments has yielded positive results as it has decreased the use of PIMs and the overall drug therapy costs^{12,14}. Results have nonetheless been less encouraging with respect to health outcomes¹⁵.

Although significant efforts have been made in this area, no cluster-randomized trials have to the best of our knowledge been carried out on the use of PIMs primary care, to prevent contamination across patients belonging to IG and CG treated by the same physician, which provide a comprehensive evaluation of the effectiveness of a pharmacist-led systematic medication review (PL-SMR) based on a combination of different PIM detection tools in analyzing appropriateness variables, health outcomes and healthcare costs in polymedicated elderly patients.

On the basis of the hypothesis that an (PL-SMR) could reduce the prevalence of PIMs in polymedicated elderly patients in the primary care setting, a prospective multicenter open-label cluster-randomized controlled clinical trial will be performed in order to evaluate the potential reduction that could be achieved in (i) the proportion of patients on ≥ 1 PIMs and in the mean number of PIMs/patient (main goals); and (ii) in the incidence of morbimortality and the cost of drugs and healthcare resources (secondary goals).

Methods

The methodology to be followed in this study will be based on the Standard Protocol Items: Recommendations for Intervention Trials (SPIRIT)¹⁶ guidelines.

Scope

The study will be conducted in six primary care health centers of the Tramuntana area (Balearic Islands), which cater for a population of around 128,000 inhabitants, approximately 15% of them over 65 years of age.

dos implícitos y explícitos (grupo intervención) o no recibirlas (grupo control). Las variables primarias serán la proporción de pacientes y el número medio de medicaciones potencialmente inapropiadas por paciente. Las variables secundarias serán los recursos asistenciales frecuentados, proporción de pacientes fallecidos y días de supervivencia; y costes de medicamentos y de recursos asistenciales.

Conclusiones: Análogamente a estudios similares, y en base al diseño de nuestro estudio, esperamos obtener reducción estadísticamente significativa para medicaciones potencialmente inapropiadas y costes de medicamentos. Sin embargo, no esperamos diferencias significativas en morbimortalidad ni en costes de recursos asistenciales.

Selection criteria

Each cluster will comprise all the patients assigned to a primary care physician, who will be required to sign the relevant informed consent form. Only patients ≥ 65 years and on ≥ 5 chronic drugs will be eligible. In addition, patients who meet at least one of the following criteria will be excluded: regular use of private healthcare, being displaced, institutionalized, or on the home care program (Figure 1).

Intervention

Interventions will be carried out at cluster level and will consist in the performance of (PL-SMR) to detect instances where PIMs are used and provide recommendations to the prescribing physician about appropriate therapeutic alternatives, as explained below:

- At the outset, the required baseline data will be obtained from the electronic medical record (EMR) of patients in both the IG and the CG.
 - Demographic data: age, sex.
 - Clinical data: chronic conditions.
 - Pharmacotherapeutic data: chronic medications.
- Detection of PIMs: To be carried out, both in the IG and the CG by means of a combination of explicit and implicit methods (STOPP/START criteria⁸, data from the medication labels [<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>]), "Do not do" recommendations for complex chronic patients⁷, using CheckTheMeds[®] software (<https://www.checkthemed.com>); and a battery of PQIs developed by the Balearic Islands Health System.
- For patients in the IG, prescribing physicians will be informed, through the patients' EMR and/or verbally if necessary, about the most appropriate strategy for managing each instance of PIM, taking the patients' individual circumstances into consideration, e.g., whether they were treated previously with the proposed alternative, their potential comorbidities and/or other treatments). Such strategies may involve discontinuation of treatment; dose adjustments, replacement of the medication, addition of a new drug, and include specific management recommendations such as gradual withdrawal or onset of drugs when necessary. If use of a PIM is detected in the CG, prescribing physicians will be informed but no recommendations will be issued.

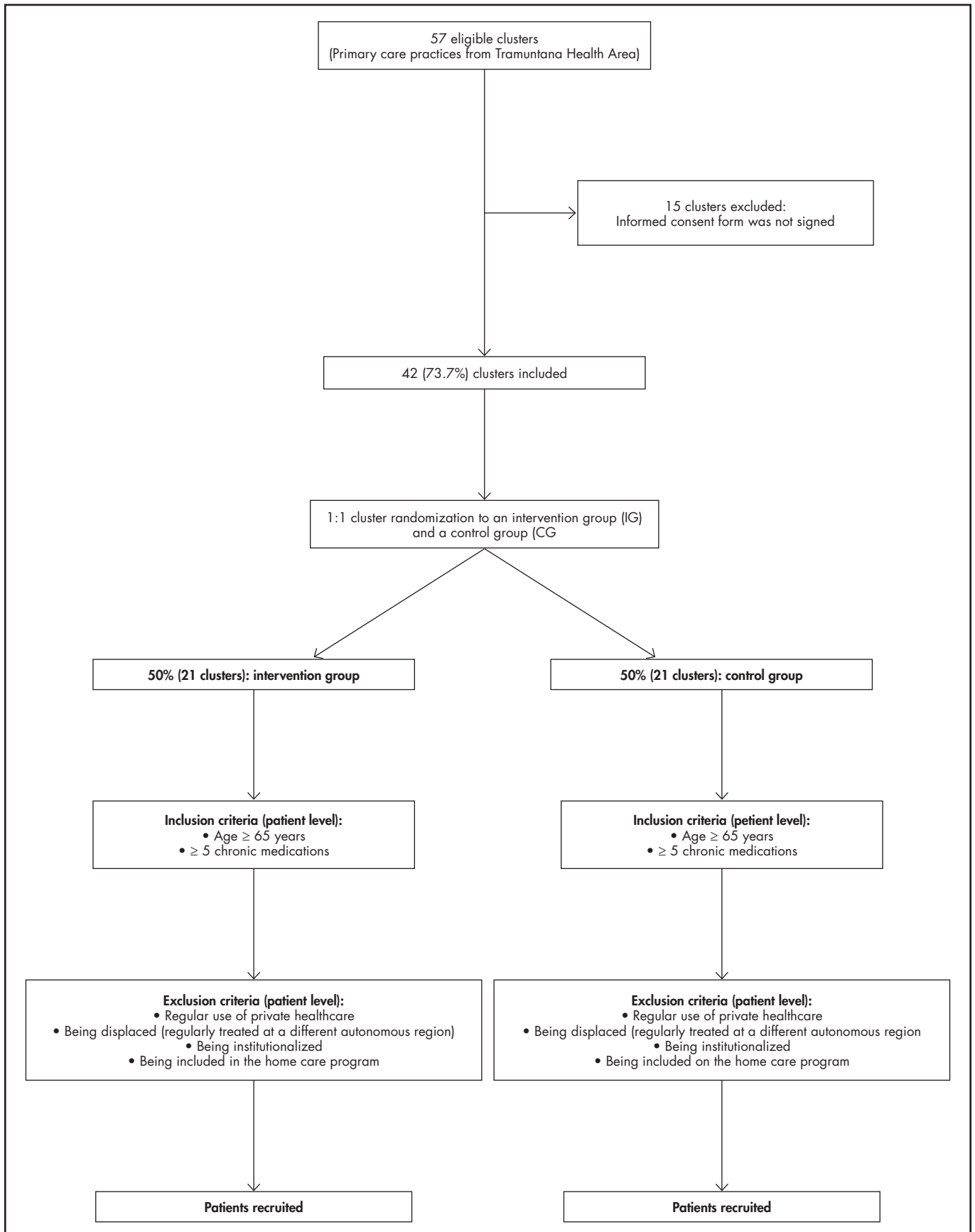
Variables

Given the purpose of the study, the following variables will be evaluated across all participating subjects:

- Independent variables:
- Demographic: age, sex.
 - Clinical: Charlson Comorbidity Index (CCI), percentage of patients with ≥ 2 chronic conditions.
 - Pharmacotherapeutic: number of chronic medications, proportion of polymedicated and hyperpolymedicated patients.

Primary variables: Difference between the proportion of patients on PIMs and the mean PIM/patient ratio over the period running from the time of intervention and 6 months post-intervention. To be considered a PIM, drug regimens must meet at least one of the following criteria: not evidence-based indication, prescribed dose higher and lower than recommended; duplication, contraindication, interaction, absence of a potentially beneficial drug. Moreover, all drugs marketed in the five years prior to the intervention that failed to demonstrate any significant

Figure 1. Patient selection process. Criteria used to select participants both at cluster and at individual level.



therapeutic effect as compared with already available alternatives (e.g., saxagliptin, silodosin, rosuvastatin) as well as drugs other than those regarded as first-choice for the treatment of the most prevalent conditions in the outpatient setting (e.g., antiulcer agents-omeprazole, oral antidiabetics-metformin, statins-simvastatin) will also be considered PIMs, on the basis of the prescription quality criteria established by the Balearic Islands Health System.

Secondary variables:

- Morbidity: Difference between the mean number of (in- and outpatient) healthcare facilities visited in the 12 months prior and subsequent to the intervention. The INPATIENT variable comprises the number of hospital days (NHDs) spent (a stay of ≥ 13 hours in a hospitalization or emergency unit to receive specialized care was required¹⁸) and of visits made to the hospital's emergency department (ED). The OUTPATIENT variable comprises visits to the primary care emergency unit, the specialist care outpatient unit, and the primary care clinic¹⁹.
- Mortality: Proportion of patients who died within the first 12 months following the intervention, and the number of days survived within the first 12 months following the intervention.
- Cost of the medication: Difference in the estimated mean per-patient annual cost of the drugs considered PIMs (AC-PIM) at the time of intervention as compared with 6 months post-intervention (same time period as that used for the primary variable), according to the prices stated in the Balearic Islands' formulary drugs price list.
- Cost of healthcare resources: Difference in the mean per-patient cost of the health resources (INPATIENT + OUTPATIENT) used during the 12 months prior to the intervention as compared with 12 months post-intervention, according to the official rates published in the Balearic Islands' Official Gazette¹⁸.

Time span

The time periods corresponding to the different stages of the study were as follows:

- Cluster recruitment: April-May 2014.
- Cluster allocation: January 2015.
- Patient recruitment: January-May 2015.
- Intervention: January-May 2015.
- Assessment of baseline characteristics: January-May 2015.
- Assessment of primary variables: July-November 2015.
- Evaluation of the cost of medications: July-November 2015.
- Morbimortality evaluation: January-May 2016.
- Evaluation of the cost of healthcare resources: January-May 2016.
- Analysis and dissemination of results: June 2016-present.

Sample size

The sample size will be calculated using proportion testing for a difference of 15% in the proportion of patients on PIMs in the IG (80%) and the CG (65%), based on the results of an unpublished pilot study. For a statistical power of 80% and assuming a loss rate of around 10%, the sample size required was set at 153. Dividing the sample size by the 21 clusters included it was established that each group should contain a mean of 8 patients. Application of an intra-cluster correlation coefficient of 0.05²⁰ yielded an inflation factor of 1.35, which resulted in a final sample size of 207 patients per group.

Recruitment

- Cluster level: All primary care physicians of the Tramuntana health area will be required to sign the relevant informed consent form on behalf of their respective patient practices. Subsequently, they will be recruited and randomly allocated to a GI or GC by the Balearic Islands Healthcare Research Institute (IdISBa).
- Patient level: Pharmacists in charge of the PL-SMR will, on a daily basis and in consecutive order, select one IG and one CG cluster from the list resulting from the randomization process; of which, all patients with an appointment for the next day who meet eligibility criteria will be recruited. This routine will be followed until the target sample size is reached.

Allocation

To prevent contamination across patients treated by the same physician, IdISBa will randomize clusters to the IG or the CG in a 1:1 ratio in four cluster blocks using a balanced randomization scheme. This will be done using the WINPEPI Computer Program for Epidemiologists (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>) ensuring that the confidentiality of the result of the randomization process is preserved to ensure proper data masking.

Blinding (masking)

Blinding of participants (clusters) will not be feasible given that the PIM management strategies will be shared with the physicians allocated to the IG.

Data collection and processing

The data will be collected by the pharmacist in charge of the PL-SMR in an electronic spreadsheet, which will be duly encrypted and stored on a secure server guarded by the IT Department of the Inca County Hospital.

Statistical analysis

Variables

Study variables will be analyzed at patient level following the intention-to-treat principle, each patient being considered according to the group they were initially randomized to.

Baseline characteristics will be subjected to:

- A descriptive analysis: Frequency and percentage measures will be used for qualitative variables and mean \pm standard deviation or median (interquartile range) for quantitative variables, depending on whether the distribution is normal or not, respectively. Normality of distribution of quantitative variables and variance homogeneity will be verified by means of the Kolmogorov-Smirnov and Levene tests, respectively.
- A comparative analysis: Homogeneity between the IG and CG will be evaluated using the Chi-Squared Test or Fisher's Exact Test for qualitative variables if at least 25% of expected frequencies is < 5 . Student's *t* test and the Mann-Whitney U test were used for quantitative variables, depending on whether distribution is parametric or not, respectively.

The magnitude of effect, expressed as difference in means (quantitative variables) or difference in proportions (qualitative variables), will be calculated for the primary and secondary variables. The corresponding 95% confidence intervals (95% CIs) will be calculated using the following statistical tests:

- Primary variables:
 - Patients on PIM: Difference in proportions (95% CI). Chi-Squared Test.
 - PIMs/patient: Difference in means (95% CI). Student's *t* test / Mann-Whitney U test.

The kappa correlation coefficient will be calculated for primary variables to take into account the cluster effect.

- Secondary variables:
 - Morbidity: Difference in means of clinical episodes (both INPATIENT and OUTPATIENT) (95% CI). Student's *t* test/Mann-Whitney U test.
 - Mortality:
 - Difference in proportions of deceased patients (95% CI). Chi-Squared Test.
 - Difference in days survived (95% CI). Kaplan-Meier log-rank test.
 - Cost (of drugs and healthcare resources): difference in means (95% CI). Student's *t* test / Mann-Whitney U test.

The *p* value will be considered statistically significant if < 0.05 .

The statistical analysis will be performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows" (SPSS®) v22.0 software.

Additional analyses

Although not specified in the protocol, an evaluation will be made of the effect of the intervention on hospital admissions in the different subgroups resulting from the combination of the following criteria: sex (males/females); age (below/over 85 years); number of drugs (5-9/10 or more).

Monitoring

It is not considered necessary to set up a formal external data monitoring committee or to conduct a preliminary analysis as no intervention-related damage is expected. Furthermore, in the event of recurrence of symptoms associated to the withdrawal of inappropriate medication, the intervention can be resumed at any time subject to clinical judgement.

Ethics and dissemination

Approval by Ethics Committee

The study protocol was evaluated and approved by the Balearic Islands' Primary Care Research Ethics Committee and Research Ethics Committee (approval number IB2360/14) on 30 June 2014.

Amendments to the protocol

The protocol has undergone several alterations since its initial version. Such changes can be reviewed via the following link: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02224833>.

Informed consent

The Research Ethics Committee of the Balearic Islands agreed to ask physicians rather than patients to complete the informed consent form relative to the study. This was due to the fact that the PL-SMR is addressed to physician, who are the ones that must eventually decide whether the patient's treatment must be altered or not on the basis of the recommendations made by the pharmacist. Moreover, given that patients will be recruited the day before the medical appointment without any pre-screening being performed, and that the participating centers are widely dispersed across the Tramuntana health area, signature of the consent forms by the patients would be virtually unfeasible.

Confidentiality

To ensure the confidentiality of information, patients will be identified by a 3-digit alphanumeric code followed by a letter.

Data access

This study is part of the PhD thesis of the principal investigator. For that reason, neither the data nor the materials will be made available to the public. They can only be transferred to third parties with the written consent of the University of Santiago de Compostela (http://www.usc.es/export9/sites/webinstitucional/gl/centros/cptf/edi/descargas_EDI/CDS_cas_06_10_16.pdf).

Dissemination policy

The results of this study will be published in peer-reviewed journals and presented at geriatrics, clinical pharmacy, and general medicine conferences, as well as in the PhD thesis of the principal investigator. The relevant author selection guidelines will be followed and no professional writers will be engaged.

Discussion

Given the proposed design of the study, we hope to achieve a statistically significant reduction in the proportion of patients on PIMs, in the mean number of PIMs per patient, and in the cost of the drugs themselves, in line with the other reports in the literature^{3,14}. However, although we expect to observe a reduction in morbimortality and in the costs of healthcare resources, the differences obtained may not reach statistical significance given that our sample size was not calculated with that purpose in mind but rather to demonstrate a significant reduction in the number of patients on PIMs.

The strengths of this study include its cluster randomization design, which may reduce the occurrence of biases in the results by preventing contamination across patients in the IG and CG treated by the same physician; and

the applicability of the results obtained both to other areas of primary care and to clinical units with a high prevalence of these types of patients such as internal medicine and geriatrics, as well as to extended care facilities, nursing homes, etc. Its pragmatic nature and the flexible selection criteria employed are also unquestionable assets. In addition, the combined use of multiple tools (including efficiency criteria) will make it possible to detect a greater number of PIMs and propose a wider range of scenarios where prescription may be optimized.

However, the study is not without limitations. Firstly, its open-label design could result in a certain bias given that physicians in the IG will be aware that they have been allotted to that group when they receive the pharmacists' recommendations. This bias could be minimized by entrusting the cluster randomization process to personnel external to the study. Another limitation could result from regarding the EMR as the only valid source of information and the main channel of communication. This could lead to underdetection or overdetection of PIMs, as non-reimbursable drugs or conditions not recorded on the EMR would not be taken into consideration. However, given that the study's randomized design will ensure that the groups are well-balanced, it is to be expected that underdetection and overdetection will affect both groups in a similar way without excessively impacting the result of the intervention. Moreover, some authors consider that direct communication with the pharmacist makes physicians particularly prone to accepting the former's recommendations about prescription appropriateness¹³. This will unfortunately not be possible in our study given that patient recruitment and performance of the PL-SMR will take place the day before the medical appointment, and because of the wide geographical dispersion of participating centers.

In a nutshell, this cluster-randomized controlled study will provide evidence on the effectiveness of an PL-SMR in detecting the use of PIMs through a combination of different tools (including efficiency criteria) and suggesting the most appropriate individualized strategies to address cases of PIM use by polymedicated elderly patients: not only with respect to intermediate appropriateness variables but also regarding such significant variables as morbimortality and healthcare costs.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank Aina María Yañez Juan and the Balearic Islands' Healthcare Research Institute for their contribution with the cluster randomization process. Special thanks also go to Alfonso Leiva Rus for his support with the statistical analysis and to Pilar Gayoso Diz for agreeing to review the data collection form.

Presentation at congresses

Research project presented at VII Congreso Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Centro Cultural Miguel Delibes (Valladolid, Spain); 5-7 March 2015.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The present study will provide evidence of the clinical and economic impact of pharmacist-led interventions on the optimization of the treatment regimens used in geriatric patients.

The results obtained may be applied not only to other areas of primary care but also to units with a high prevalence of elderly patients, such as internal medicine and geriatrics, as well as to extended care facilities, nursing homes, etc.

Bibliography

1. Filomena-Paci J, García-Alfaro M, Redondo-Alonso EJ, Fernández-San-Martín MI, Grupo Polimedición Litoral. Prescripción inadecuada en pacientes polimeditados mayores de 64 años en atención primaria. *Aten Primaria*. 2015;47(1):38-47. DOI: 10.1016/j.aprim.2014.03.013
2. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluación de la adecuación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2013;45(5):235-43. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.11.010
3. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially Inappropriate Prescribing Among Older Persons: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Fam Med*. 2019;17(3):257-66. DOI: 10.1370/afm.2373
4. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler JB, Günster C, et al. The impact of potentially inappropriate medication on the development of health care costs and its moderation by the number of prescribed substances. Results of a retrospective matched cohort study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0198004. DOI: 10.1371/journal.pone.0198004
5. Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):360-72. DOI: 10.1111/jcpt.12059
6. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90144-C
7. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94. DOI: 10.1111/jgs.15767
8. Delgado-Silveira E, Montero-Erasquin B, Muñoz-García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
9. Vicens-Caldentey C, Sempere-Verdú E, Arroyo-Aniés MP, Hernández-Rodríguez MA, Palop-Larrea V, Orueta-Sánchez R, et al. Variabilidad en la medición de la calidad de prescripción por comunidades autónomas. *Aten Primaria*. 2010;42(7):380-87. DOI: 10.1016/j.aprim.2009.09.025
10. Slater N, White S, Venables R, Frisher M. Factors associated with polypharmacy in primary care: a cross-sectional analysis of data from The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *BMJ Open*. 2018;8(3):e020270. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020270
11. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M, Marín-Gil R, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):506-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.007
12. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, García-Mina Freire M, Albiñana-Pérez MS, Casajús-Lagranja MP, Peris-Martí JF. Impacto de la Intervención Farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp*. 2015;39(4):192-202. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.8329
13. Campins I, Serra-Prat M, Gózzalo I, López D, Palomera E, Agustí C, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. *Fam Pract*. 2017;34(1):36-42. DOI: 10.1093/fampra/cmw073
14. Campins I, Serra-Prat M, Palomera E, Bolívar I, Martínez MA, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). *Gac Sanit*. 2019;33(2):106-11. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.09.002
15. Thomas R, Huntley AL, Mann M, Huws D, Elwyn G, Paranjothy S, et al. Pharmacist-led interventions to reduce unplanned admissions for older people: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2014;43(2):174-87. DOI: 10.1093/ageing/af169
16. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
17. Delgado-Silveira E. "No hacer" en paciente crónico complejo. En: Poveda-Andrés JL, coordinador. *Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria: "No Hacer", una visión desde la Farmacia Hospitalaria* (N.º 8). Barcelona: Bayer Hispania; 2017.
18. Resolución del Director General del Servicio de Salud de Modificación de los Anexos 1 y 2 de la Orden de la Consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006. *Boletín Oficial de las Islas Baleares*, n.º 40 (17 de marzo de 2012).
19. Gorgas-Torner MQ, Pàez-Vives F, Camós-Ramió J, De-Puig-Cabrera E, Jolonch-Santusagna P, Homs-Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39. DOI: 10.1016/j.farma.2011.06.015
20. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013;14:80. DOI: 10.1186/1745-6215-14-80



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Redefinición de la Atención Farmacéutica: No sin consenso (Opinión sobre el documento de Barbate)

A new definition of pharmaceutical care: No, without consensus (Opinion on Barbate Document)

Flor Álvarez de Toledo¹, Pilar Gascón¹, Miguel Ángel Gastelurrutia¹, Ana Dago^{1,2}

¹Patrono de la Fundación Pharmaceutical Care España. ²Presidenta del Patronato de la Fundación Pharmaceutical Care España.

Autor para correspondencia

Flor Álvarez de Toledo Saavedra
Fundación Pharmaceutical Care.
c/ Major de Can Caralleu, 1-7
08017 Barcelona. España.

Correo electrónico:
flortoledo39@gmail.com

Recibido el 14 de abril de 2021;
aceptado el 10 de junio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11709

Cómo citar este trabajo

Álvarez de Toledo F, Gascón P, Gastelurrutia MA, Dago A. Redefinición de la Atención Farmacéutica: No sin consenso (Opinión sobre el documento de Barbate). *Farm Hosp.* 2021;45(4):216-7.

La revista *Farmacia Hospitalaria* (FH) ha publicado un artículo que presenta una nueva definición de la Atención Farmacéutica (AF) y la correspondiente justificación tanto para redefinirla como para revisar sus objetivos y procedimientos. Los autores de este artículo¹ entienden que es necesaria la actualización de la definición de la AF porque los medicamentos son más complejos y específicos, hay nuevos marcos asistenciales e incluso un nuevo marco social con pacientes más informados, a la vez que recuerdan que se deben tener en cuenta las nuevas tecnologías.

Las siglas CMO (Capacidad-Motivación-Oportunidad), aplicadas a la AF, nacieron en el año 2014, dentro del proyecto MAPEX (*Mapa Estratégico para la atención al paciente Externo*) afirmando que "el modelo tradicional de AF a pacientes externos ya ha «tocado techo» (...) porque los pilares del modelo clásico de trabajo en consultas externas de Farmacia Hospitalaria necesitan ser replanteados"².

La sobrecarga de trabajo en la dispensación a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria, después de 2008, generó una reorganización de procedimientos en sus servicios; pero esta necesidad organizativa no parece suficiente causa para plantear una enmienda total al cambio sustancial y paradigmático que supuso en 1990 la introducción del concepto de *pharmaceutical care*.

Creemos que conseguir más agilidad, eficiencia y transversalidad con los demás servicios asistenciales no exige una ruptura total en el guion asistencial con el cuerpo de doctrina acumulado hasta ahora.

Las definiciones, utilizadas y modificadas por grupos profesionales internacionales, han conservado en su redacción los pilares que sustentaron el cambio sugerido por Hepler y Strand³, que suponía cambiar el servicio profesional de "orientado al medicamento a orientado al paciente".

El artículo afirma que a nivel internacional se ha "profundizado poco" en estos asuntos, pero ya en 2014 PCNE (Alleman y Van Mil) redefinió conceptos, e igualmente en 2018 lo hace Holanda⁴, siempre manteniendo la base propuesta por Hepler y Strand.

Por último, es de destacar que la Resolución de marzo de 2020, del Comité de Ministros del Consejo de Europa, sobre la "implementación de la AF para el beneficio de los pacientes en los Servicios de Salud" se basa también en la definición de Hepler y Strand, y la utiliza como

base para su aplicación en los diferentes servicios asistenciales, incluido el hospitalario⁵.

La Fundación Pharmaceutical Care nace en 1998 con el objetivo de promover actividades científicas y profesionales sobre AF; la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) es miembro fundador de ella. Aunque se afirma que el grupo de trabajo que da origen al artículo "ha estado compuesto por miembros de la SEFH y farmacéuticos de diferentes ámbitos asistenciales", nos sorprende que la Fundación no haya recibido solicitud de adhesión al documento y, aún más, que entre las adhesiones no se cuente con ninguna del resto de las sociedades científicas asistenciales.

En nuestra opinión, las definiciones y objetivos utilizados en la actualidad por diversos grupos de trabajo en nuestro país siguen siendo válidas y únicamente los procedimientos, necesitados de una mayor aplicación de las diversas tecnologías de comunicación, podrían ser objeto de revisión de forma conjunta entre niveles asistenciales. Este, y no otro, ha sido el objetivo de las actividades que recientemente ha desarrollado la Fundación, en las que han participado también miembros de la SEFH, cuyas conclusiones establecen marcos de trabajo coordinados entre los farmacéuticos de distintos entornos asistenciales.

Desde la Fundación estaremos siempre dispuestos a valorar reenfoques de la definición y de los procedimientos para conseguir óptimos resultados de salud en los pacientes a través de la farmacoterapia que utilizan, contando con la participación de todos los agentes implicados en esa farmacoterapia, muchos de ellos representados en nuestra Institución.



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.

Bibliografía

- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL; Grupo de trabajo Documento de Barbate. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62.
- Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. *Badalona: Euromedice-Vivactis*; 2016.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
- Moltó-Puigmarfí C, Vonk R, van Ommeren G, Hegger I. A logic model for pharmaceutical care. *J Health Serv Res Policy.* 2018;23(3):148-57. DOI: 10.1177/1355819618768343
- Council of Europe. Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2020)3 on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services [Internet] [consultado 10/03/2021]. Disponible en: <https://rm.coe.int/09000016809cdf26>

Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. Respuesta de los autores

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios, sin embargo, no compartimos los argumentos expuestos.

En primer lugar, los autores confunden la génesis, el proyecto MAPEX, en el entorno hospitalario, con el ámbito de actuación de la propuesta y reenfoque de la Atención Farmacéutica¹. Pese a nacer de una problemática de la atención especializada, la propuesta no se circunscribe, en absoluto, a este ámbito asistencial, ya que la metodología propuesta (CMO) no es exclusiva de un tipo de paciente, sino que representa un nuevo modelo de relación asistencial, aplicable, tal y como se indica en cada uno de los elementos clave que desarrollan los pilares del documento, a cualquier paciente², y así lo han refrendado las sociedades, médicas y farmacéuticas, de todos los niveles asistenciales, así como asociaciones de pacientes firmantes.

Aunque los propios autores señalan que "sólo los procedimientos, necesitados de una mayor aplicación de las tecnologías de la comunicación, podrían ser objeto de una revisión del concepto", en realidad, nos están dando la razón en su totalidad, admitiendo que la sociedad, sistema sanitario y pacientes ya no son los mismos y que, por tanto, no podemos seguir basándonos en el "café para todos", el abordaje transversal o en conceptos propios como el "problema relacionado con el medicamento", el cual nos aleja del vínculo mantenido, longitudinal y basado en objetivos farmacoterapéuticos que pretendemos alcanzar, tanto con el paciente como con el resto de profesionales con los que interactuamos^{3,4}.

Este salto supone no solo ser *expertos en el medicamento*, sino, sobre todo, ser *expertos en la relación del paciente con su farmacoterapia*, ya que el abordaje multidimensional va a ser una máxima, dentro del trabajo multidisciplinar, en el que nos vamos a manejar en los próximos años, aspectos que no han sido tenidos en cuenta hasta ahora ni han aparecido en las aportaciones previas a este concepto.

Reconocemos que, actualmente, la expansión y difusión de nuestra propuesta y reenfoque asistencial que hemos difundido en 2020 es, sin lugar a duda, infinitamente menor que la doctrina tradicional enseñada en facultades y docencia postgrado y utilizada en documentos oficiales. No obstante, la evidencia científica, el razonamiento crítico y la necesaria adaptación a los tiempos, como no puede ser de otra manera, marcarán el crecimiento y expansión de nuestra aportación.

Nuestra propuesta no es de ruptura total, sino que, reconociendo el avance para la profesión de los cimientos puestos en los 90⁵ y las aportaciones realizadas por los compañeros que han mejorado la profesión, ahora, entendemos, toca apostar por una mejora, no creciente, sino disruptiva, para adaptarnos a los tiempos que corren y no quedarnos fuera de un entorno que, la época que estamos viviendo lo ratifica, va a una velocidad nunca antes conocida y en la que, si no aportamos valor, quedaremos fuera de juego.

Se publicará próximamente en esta revista un ejemplo práctico sobre cómo esta metodología supone un importante avance respecto al formato tradicional. Incluso con variables muy trabajadas, como la adherencia, pero con un diseño científico y adaptación a los pacientes interniveles, acordes al momento actual, incluyendo estratificación asistencial, trabajo por objetivos farmacoterapéuticos y, obviamente, la ayuda de las nuevas tecnologías para el seguimiento longitudinal y coordinado que se nos demanda⁶.

Por último, lejos de querer apropiarnos de un concepto tan relevante, nos gustaría tender puentes y, con un ánimo sincero de crecer profesionalmente, estamos abiertos a seguir avanzando conjuntamente, no solo por el beneficio en homogeneización de actividades, como colectivo, sino, sobre todo, por el alcance en resultados en salud que ello supondrá para los pacientes que atendemos y a los que nos debemos.

Bibliografía

- Morillo-Verdugo R, Sáenz De La Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: Look deeper, looking away. *Farm Hosp.* 2015;39(4). DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barrera-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharmacy.* 2019;54:348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
- Morillo-Verdugo R, Vélez-Díaz Pallarés M, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M, Fernández-Espinola S, Sánchez-Rubio Ferrández J, Navarro Ruiz A. Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH. Proyecto PRICMO. *Farm Hosp.* 2021. En prensa.



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

**A new definition of pharmaceutical care:
No, without consensus (Opinion on Barbate Document)**

**Redefinición de la Atención Farmacéutica:
No sin consenso (Opinión sobre el documento
de Barbate)**

Flor Álvarez de Toledo¹, Pilar Gascón¹, Miguel Ángel Gastelurrutia¹, Ana Dago^{1,2}

¹Trustee of the Pharmaceutical Care Foundation, Spain. ²Chair the Board of Trustees of the Pharmaceutical Care Foundation, Spain.

Author of correspondence

Flor Álvarez de Toledo Saavedra
Fundación Pharmaceutical Care.
c/ Major de Can Caralleu, 1-7
08017 Barcelona. Spain.

Email:
flortoledo39@gmail.com

Received 14 April 2021;
Accepted 10 June 2021.

DOI: 10.7399/fh.11709

How to cite this paper

Álvarez de Toledo F, Gascón P, Gastelurrutia MA, Dago A. A new definition of pharmaceutical care: No, without consensus (Opinion on Barbate Document). *Farm Hosp.* 2021;45(4):216-7.

Farmacia Hospitalaria (FH) has published an article that introduces a new definition of *pharmaceutical care* (PC) together with a rationale for the new definition and for revising the goals and procedures of PC. The authors of the article¹ believe that the concept of PC needs to be updated because medicines have become more complex and specific, new care frameworks have been developed, and a different society with more informed patients has emerged. They also point to the huge advancements achieved in the technological arena.

The CMO (Capacity-Motivation-Opportunity) methodology, introduced in 2014 within the framework of the MAPEX (*Strategic Map for Outpatient Care*) project, claimed that the traditional outpatient PC model had "reached its limit" and that the classical approach to hospital pharmacy outpatient care had to be redesigned².

In 2008, the increasing workload involved in dispensing drugs to outpatients resulted in a reorganization of the procedures used by hospital pharmacy departments. However, we do not believe that there is enough justification for carrying out a blanket amendment to the principles that have governed PC since the concept was introduced in 1990.

We believe that greater agility, efficiency and multidisciplinary can be achieved without breaking away from the healthcare procedures and the doctrine that our profession has so painstakingly developed over the years.

The definitions used and then amended by international professional groups have always retained the core elements behind the change suggested by Hepler & Strand³, which shifted the focus of pharmaceutical services from being drug-centered to being patient-centered.

The article published in *Farmacia Hospitalaria* states that "not much progress" has been made in this respect at an international level. Nevertheless, the PCNE working group (Alleman & Van Mil) in 2014 and Holland⁴ in 2018 redefined a few concepts, though always based on the seminal tenets laid down by Hepler & Strand.

Lastly, it should be mentioned that the Resolution on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in March 2020 is also based on Hepler & Strand's definition, which is used for the application of PC in different health services, including hospital-based ones⁵.

The Pharmaceutical Care Foundation was established in 1998 with the purpose of promoting scientific and professional activities related to PC. The Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) is one of the Foundation's founding members. Although the article states that the working group that authored it was "made up of members of SEFH and pharmacists from different healthcare units", it is surprising that the Foundation should not have been invited to support the document. What is more, none of the other relevant scientific societies feature on the list of adherents.

In our opinion, the definitions used by the different groups who have played a role in the advancement of PC, as well as the goals they have pursued, remain valid. Only procedures requiring a more extensive application of communication technologies should be redesigned and any changes should be discussed jointly by professionals at different levels of care. This has precisely been the goal of the activities recently carried out by the Foundation, with the participation among other of members of SEFH, which have resulted in a series of conclusions emphasizing the need for pharmacists across different clinical areas to team up and work in a coordinated manner.

The Foundation will always be open to considering potential alterations to definitions and procedures intended to optimize patients' health outcomes by improving their drug therapy. Such alterations should draw on the input of all the healthcare providers involved in pharmacological treatment, many of them represented in our institution.



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.

Bibliography

- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL; Grupo de trabajo Documento de Barbate. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62.
- Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Badalona: Euromedice-Vivactis; 2016.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
- Moltó-Puigmarí C, Vonk R, van Ommeren G, Hegger I. A logic model for pharmaceutical care. *J Health Serv Res Policy.* 2018;23(3):148-57. DOI: 10.1177/1355819618768343
- Council of Europe. Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2020)3 on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services [Internet] [accessed 03/10/2021]. Available at: <https://rm.coe.int/09000016809cdf26>

A new definition and a new approach to pharmaceutical care: the Barbate Document. Authors' response

Dear Editor-in-Chief,

We are grateful for the comments made in the letter to the editor about our article. However, we do not share the arguments put forward.

First of all, the authors confuse the origins of the CMO methodology in the hospital setting, the MAPEX project, with the scope of the proposal and the redesign of pharmaceutical care¹. Even if our proposal does result from the problems that characterize specialized care, it in no way limited to that domain, as the CMO methodology is not specific to one particular kind of patient but represents a new model of clinical relationships applicable —as stated in the different sections of our article— to any patient². This has been repeatedly corroborated by medical and pharmaceutical societies at all clinical levels, as well as by patient associations².

Although the authors themselves point out that *only procedures requiring a more extensive application of communication technologies should be redesigned*, they are in fact supporting our arguments by admitting that society, the health system, and patients themselves have undergone a radical change and, therefore, it is not advisable to apply a one-size fits-all approach or concepts such as that of “drug related problems,” which are inimical to the creation of a long-term, longitudinal connection with the patient and with other stakeholders, based strictly on pharmacotherapeutic goals^{3,4}.

According to this approach, pharmacists should not only be *experts in medicines and their use* but, above all, *experts in curating the relationship of patients with their drug treatment*, who in the foreseeable future are likely to work increasingly as part of multidisciplinary teams comprising healthcare providers of different fields. These are novel aspects not taken into consideration up to now, and which have been absent from previous contributions to the subject.

We are fully aware of the fact that our proposal deviates from the traditional approach and that the diffusion of the changes in pharmaceutical care that we have been advocating since 2020 is still limited as compared with that of the established doctrine taught in graduate and postgraduate university programs and used in official documents. Nonetheless, scientific evidence, critical reasoning and the natural evolution of pharmaceutical practice are bound to set the scene for the development and expansion of a new kind of pharmaceutical care.

Our proposal does not demand a total break away from the previous model but instead, a recognition of the significance of the foundations laid in the 1990's⁵ and of the valuable contributions of so many colleagues who have helped advance our profession. We believe that it is now time to implement a disruptive rather than gradual improvement of pharmaceutical care to adapt to the new times so as to avoid being left out of the rapidly evolving landscape around us.

Farmacia Hospitalaria will shortly publish a practical example of how the new methodology involves a significant improvement with respect to the traditional approach, even with regard to traditional variables such as adherence. This is the result of an innovative scientific design and a multilevel patient management approach, including patient stratification, pharmacotherapeutic objective-based care and, obviously, the adoption of such new technologies as may allow the longitudinal and coordinated follow-up that is required⁶.

Lastly, far from wishing to claim ownership of such a significant concept, we would like to build bridges with other professionals to keep developing our profession and advancing pharmaceutical care, not just to homogenize the activities we perform as a group but, above all, to improve the health outcomes of the patients we serve.

Bibliography

- Morillo-Verdugo R, Sáenz De La Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: Look deeper, looking away. *Farm Hosp.* 2015;39(4). DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharmacy.* 2019;54:348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
- Morillo-Verdugo R, Vélez-Díaz Pallarés M, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M, Fernández-Espinola S, Sánchez-Rubio Ferrández J, Navarro Ruiz A. Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH. Proyecto PRICMO. *Farm Hosp.* 2021. In press.



FE DE ERRORES

Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(1):32-40»

Montserrat Pérez-Encinas¹, Ana Lozano-Blázquez², Javier García-Pellicer³,
Inmaculada Torre-Lloveras⁴, José Luis Poveda-Andrés³,
Miguel Ángel Calleja-Hernández⁵; en representación de la Junta de Gobierno
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2011-2019

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias). España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ⁴Servicio de Farmacia, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona). España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.

⋮ Recibido el 2 de junio de 2021;
⋮ aceptado el 10 de junio de 2021.
⋮ DOI: 10.7399/fh.11740

Los autores del artículo original «Encuesta Nacional de la SEFH-2019: cartera de servicios, actividad asistencial, docencia e investigación en los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España», publicado en **Farm Hosp.** 2021;45(1):32-40, quieren comunicar el siguiente error por parte de los mismos:

Resumen español:

Texto erróneo: "El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las estériles el 62,6%".

Texto correcto: "El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las no estériles el 62,6%".

Abstract inglés:

Texto erróneo: "The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, sterile formulations accounting for 62.6%".

Texto correcto: "The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, non-sterile formulations accounting for 62.6%".





ERRATUM

Erratum found in «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(1):32-40»

Montserrat Pérez-Encinas¹, Ana Lozano-Blázquez², Javier García-Pellicer³,
Inmaculada Torre-Lloveras⁴, José Luis Poveda-Andrés³,
Miguel Ángel Calleja-Hernández⁵; on behalf of the Executive Board
of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) 2011-2019

¹Pharmacy Department, Fundación Alcorcón University Hospital, Alcorcón (Madrid). Spain. ²Pharmacy Department, Asturias Central University Hospital, Oviedo (Asturias). Spain. ³Pharmacy Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia. Spain. ⁴Pharmacy Department, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet (Barcelona). Spain. ⁵Pharmacy Department, Virgen Macarena University Hospital, Seville. Spain.

Received 2 June 2021;
Accepted 10 June 2021.
DOI: 10.7399/fh.11740

The authors of the original article «**2019 SEFH National Survey: service portfolio, care activities, education and research in Spain's hospital pharmacy departments**», published in **Farm Hosp. 2021;45(1):32-40** wish to report the following errata:

English abstract:

Erroneous text: "The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, sterile formulations accounting for 62.6%".

Correct text: "The amount of formulations (sterile and non-sterile) prepared was 10,394,492, non-sterile formulations accounting for 62.6%".

Resumen español:

Erroneous text: "El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las estériles el 62,6%".

Correct text: "El número de elaboraciones estériles y no estériles fue de 10.394.492, representando las no estériles el 62,6%".

