

Farmacia HOSPITALARIA

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

ISSN-L: 1130-6343



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

Editoriales

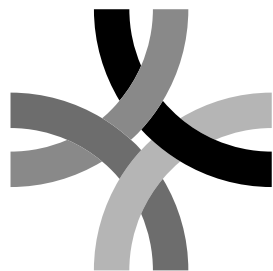
- 117 Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos**
Santiago Nogué-Xarau, Raquel Aguilar-Salmerón
- 119 Adherencia a los tratamientos biológicos: un equilibrio entre necesidad y preocupación**
Mónica Vázquez-Díaz, Javier Bachiller-Corral

Originales

- 121 Análisis de los criterios sobre precio y financiación de los medicamentos huérfanos en España**
Xavier Badia, Alicia Gil, José Luis Poveda-Andrés, John Shepherd, Marina Tort
- 128 Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia**
Ariadna Pérez-Ricart, Elvira Gea-Rodríguez, Ana Roca-Montañana, Esperanza Gil-Mañez, Amanda Pérez-Feliu
- 134 Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas**
Noemí Martínez-López de Castro, Miriam Álvarez-Payero, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, Guadalupe Piñeiro-Corales, José María Pego Reigosa, Grupo de Trabajo IRIDIS (Inmunología Reumatología y Enfermedades Inmunomediadas) (Anexo 1)
- 140 Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia**
Patricia Bravo-José, Carmen Isabel Sáez-Lleó, Juan Francisco Peris-Martí

Fe de errores

- 146 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. Volumen 33. Extraordinario 1. Enero 2009»**
Eva Hernández Lorente, Lara Hervás de Dios, Paula García Llopis, Pilar Luna Calatayud



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

Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

Dña. Ana Lozano Blázquez

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: CINHALL, 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

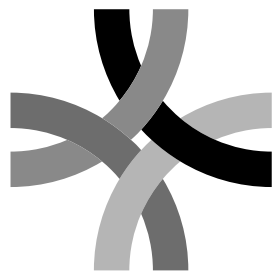
Contacto de soporte

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



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. María Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

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. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Principado de Asturias

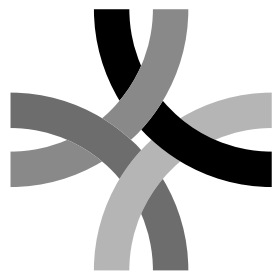
Dña. Cristina Calzón Blanco

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



Farmacia HOSPITALARIA

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

Directora

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

Subdirectora

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

Comité editorial

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

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

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

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

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

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

Olga Delgado Sánchez
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
olga.delgado@ssib.es

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

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

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

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

Comité científico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA (FEBRERO-2019)

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. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán 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 a sus autores para que subsanen 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» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores 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 los autores.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónica) 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/ih/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 interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director 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 los lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de las mismas características que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

Revisión. Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

Casos clínicos. Trabajos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al director. Se recogerán en esta sección:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera 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 educacionales.

Generalmente serán por encargo del Comité Editorial. En caso de que algún autor quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, 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 que los autores adjunten 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 autores, las afiliaciones y el resumen estructurado.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores 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	4
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	4
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	4
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	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 anglo-parlante 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, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir las siguientes guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>

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

Procedimiento de envío

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

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores 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 claves 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.
- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.
- Autor responsable del manuscrito y dirección
- Autor 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 al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que 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 publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores 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 el Director de Farmacia Hospitalaria.

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

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

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

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y 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. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director 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 deberán 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 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 a los autores o la procedencia del trabajo.

Resumen: En consonancia a 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 que leen muchos lectores, los autores 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 los 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 sobre interpretar los hallazgos.

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

Añadir un segundo párrafo (también de 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 al lector 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 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.

Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos.

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

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 los propios autores.
- 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, estas 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 hoja.
- 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 publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos 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. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

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

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

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

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

1. Artículo original o revisión:

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

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

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Diaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autor/es. 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:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es 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:

Autor/es. 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. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. Documentos legales:

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. Material electrónico

- Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. 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 [citado 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 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
 - Monografía en Internet:
Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)
 - Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
 - Página Web:
Autor/es. Título de la página [página Web]. 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)
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. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)
US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

Obligaciones del autor

Responsabilidades éticas

Todos los autores 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] y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos (disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual) http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica (CEIC) y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

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

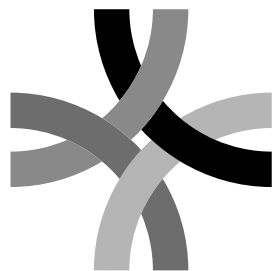
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor 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 van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista *Farm Hosp*. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farm Hosp* 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 con Vd.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 43. Número 4.
Julio-Agosto 2019

Editoriales

117 Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos

Santiago Nogué-Xarau, Raquel Aguilar-Salmerón

119 Adherencia a los tratamientos biológicos: un equilibrio entre necesidad y preocupación

Mónica Vázquez-Díaz, Javier Bachiller-Corral

Originales

121 Análisis de los criterios sobre precio y financiación de los medicamentos huérfanos en España

Xavier Badia, Alicia Gil, José Luis Poveda-Andrés, John Shepherd, Marina Tort

128 Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia

Ariadna Pérez-Ricart, Elvira Gea-Rodríguez, Ana Roca-Montañana, Esperanza Gil-Máñez, Amanda Pérez-Feliu

134 Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas

Noemí Martínez-López de Castro, Miriam Álvarez-Payero, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, Guadalupe Piñeiro-Corrales, José María Pego Reigosa, Grupo de Trabajo IRIDIS (Inmunología Reumatología y Enfermedades Inmunomediadas) (Anexo 1)

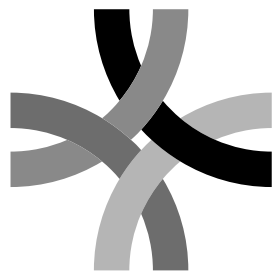
140 Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia

Patricia Bravo-José, Carmen Isabel Sáez-Lleó, Juan Francisco Peris-Martí

Fe de errores

146 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. Volumen 33. Extraordinario 1. Enero 2009»

Eva Hernández Lorente, Lara Hervás de Dios, Paula García Llopis, Pilar Luna Calatayud



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 43. Number 4.
July-August 2019

Editorials

- 117 Antidotes: the mortar that binds pharmacologists, emergency physicians, and toxicologists together
Santiago Nogué-Xarau, Raquel Aguilar-Salmerón
- 119 Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern
Mónica Vázquez-Díaz, Javier Bachiller-Corral

Originals

- 121 Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain
Xavier Badia, Alicia Gil, José Luis Poveda-Andrés, John Shepherd, Marina Tort
- 128 Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years
Ariadna Pérez-Ricart, Elvira Gea-Rodríguez, Ana Roca-Montañana, Esperanza Gil-Máñez, Amanda Pérez-Feliu
- 134 Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies
Noemí Martínez-López de Castro, Miriam Álvarez-Payero, Marisol Samartín-Ucha, Alicia Martín-Vila, Guadalupe Piñeiro-Corrales, José María Pego Reigosa, Working Group IRIDIS (Rheumatology, Immunology and Immune-Mediated Diseases) (Appendix 1)
- 140 Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia
Patricia Bravo-José, Carmen Isabel Sáez-Lleó, Juan Francisco Peris-Martí

Erratum

- 146 Erratum «Farmacia Hospitalaria. Vol. 33. Suppl. 1. January 2009»
Eva Hernández Lorente, Lara Hervás de Dios, Paula García Llopis, Pilar Luna Calatayud



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos

Antidotes: the mortar that binds pharmacologists, emergency physicians, and toxicologists together

Santiago Nogué-Xarau¹, Raquel Aguilar-Salmerón²¹Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. España.

Autor para correspondencia

Santiago Nogué Xarau
Unidad de Toxicología Clínica.
Servicio de Urgencias
Hospital Clínic
C/ Villarroel 170. 08036 Barcelona. EspañaCorreo electrónico:
SNOGUE@clinic.catRecibido el 10 de mayo de 2019;
aceptado el 17 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11274

Cómo citar este trabajo

• Nogué-Xarau S, Aguilar-Salmerón R. Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos. Farm Hosp. 2019;43(4):117-8.

Corría el año 120 a. C. cuando Eupator Dionysius, más conocido como Mitridates VI, accedió al reinado de Ponto, un territorio situado a orillas del Mar Negro y que hoy en día pertenece, mayoritariamente, a Turquía. Su padre (Mitridates V) había muerto envenenado en un banquete y la convulsa situación política de la época, derivada sobre todo de la expansión de la República Romana, le hizo temer que correría la misma suerte que su antecesor¹.

Por ello, y con el fin de protegerse de posibles envenenamientos, empezó a experimentar los efectos de los tóxicos con delinquentes y esclavos, al tiempo que ensayaba fórmulas magistrales que le mantuviesen a salvo de posibles intentos de asesinato. Para lograr este objetivo, Mitridates VI no partió de cero, ya que con anterioridad otros eruditos habían propuesto alternativas (como la *alexipharmaca* o *theriac* de los griegos), que él perfeccionó en forma de un nuevo producto, conocido como mitridato, una mezcla de al menos 36 ingredientes de procedencia vegetal (opio, hongos del género *Agaricus* y otras sustancias) y animal (aceite de víboras y otros componentes). Su objetivo era protegerse de las intoxicaciones por plantas potencialmente mortales (acónito y otras), del envenenamiento por picadura o mordedura de animales ponzoñosos (como las víboras) y de otros tóxicos conocidos en aquella época. Su método consistía en ingerir diariamente el mitridato, a pequeñas dosis, lo que creía que le generaba una especie de "inmunidad" frente a los tóxicos tan intensa que, según cuenta la leyenda, cuando fue derrotado por Pompeyo se intentó suicidar ingiriendo veneno para evitar su captura por los romanos, sin conseguirlo, por lo que recurrió a uno de sus oficiales para que le provocase la muerte con su propia espada. El mitridato es considerado como uno de los primeros antídotos de la historia y su carácter polivalente hizo que, además, adquiriera el calificativo de antídoto universal².

Andrómaco (37-68 d. C.), médico de Nerón, y Galeno (130-210 d. C.) intentaron mejorar el mitridato, restando compuestos y añadiendo otros hasta completar 73 principios activos que pretendían, sobre todo, contrarrestar los efectos tóxicos de los minerales y de los venenos de animales, plantas y hongos. Desde entonces, el camino seguido por farmacéuticos y médicos en busca del "antídoto universal" (siguiendo la idea de Mitridates) ha sido continuo, con cambios frecuentes en su formulación, y se perpetuó hasta principios del siglo XX. En su última versión, diseñada en países anglosajo-

nes hacia 1904, el antídoto universal estaba integrado por óxido de zinc o de magnesio, ácido tánico y carbón activado, y se indicaba para el tratamiento de cualquier intoxicación. Su uso está totalmente proscrito en la actualidad y de su fórmula magistral sólo nos interesa, a día de hoy, el carbón activado, que sí tiene vigencia, y mucha, en el tratamiento de los intoxicados³.

Pero el siglo XX también vio nacer la época moderna del tratamiento antidótico, olvidando el concepto de "universal" y entrando de pleno en el terreno de lo "específico", gracias a los nuevos conocimientos en el campo de la toxicodinámica y de la toxicocinética y al desarrollo de la medicina basada en la evidencia. Buenos ejemplos de esta nueva etapa de los antídotos son el azul de metileno (1933, como agente reductor de gran utilidad en la metahemoglobinemia), el dimercaprol (1940, para contrarrestar un arma química, la lewisita), el ácido etilendiaminetetracético cálcico disódico (1952, un eficaz quelante del plomo), la naloxona (1965, un antagonista competitivo de los opioides), la N-acetilcisteína (1977, el mejor antídoto disponible aún a día de hoy para el paracetamol), el flumazenilo (1980, un antagonista competitivo de las benzodiacepinas) o el fomepizol (1987, un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa de gran interés en la intoxicación por metanol o etilenglicol). Esta etapa, y muy en particular a partir de la segunda mitad del pasado siglo XX, se caracteriza también por el desarrollo de la medicina de urgencias y emergencias y por la consolidación de una especialidad médica, no reconocida en todos los países, que es la toxicología clínica. Estos tres elementos, los antídotos, las urgencias y la toxicología asistencial moderna van a quedar ya unidos para siempre⁴.



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

La disponibilidad de los antidotos en los diferentes ámbitos asistenciales es un tema complejo^{5,6}. Numerosas publicaciones nacionales e internacionales han puesto de manifiesto que los hospitales que atienden intoxicados no disponen, con relativa frecuencia, de los antidotos necesarios^{7,9}. Los primeros estudios sobre disponibilidad de antidotos se remontan a la década de 1990. El grupo de Dart *et al.* ya denunciaba en 1996 el insuficiente stock de ocho antidotos en los servicios de farmacia de 137 hospitales de Estados Unidos¹⁰. Resultados similares se evidenciaron en otros países, entre ellos España^{11,12}.

En 1997, la Organización Mundial de la Salud, a través del *International Programme on Chemical Safety*, estableció entre sus prioridades evaluar la eficacia de los antidotos utilizados en la práctica clínica y promover su disponibilidad. A pesar de los esfuerzos en los diferentes países por generar guías clínicas y recomendaciones, la disponibilidad de los antidotos continúa siendo un tema preocupante¹³. Factores como la frecuencia de presentación de una intoxicación en una zona geográfica, la urgencia en la administración del antidoto, las dificultades de adquisición por no estar comercializado en el país, el elevado coste de alguno de ellos y su corto período de validez, pueden condicionar su presencia en los puntos de asistencia. Los servicios de farmacia hospitalaria son los responsables de la adquisición y custodia de los antidotos, así como de garantizar la disponibilidad de estos cuando sean requeridos. La colaboración con los profesionales sanitarios que asisten a los pacientes intoxicados es fundamental para garantizar la adecuada composición de un "botiquín de antidotos".

El proyecto de la Red de Antidotos nació como ejemplo de esta necesidad de colaboración entre médicos y farmacéuticos, concienciados en promover una mejor disponibilidad de los antidotos en los hospitales de nuestro medio¹⁴. En 1998, toxicólogos y farmacéuticos del Hospital Clínic de Barcelona ponían de manifiesto la falta de homogeneidad en cuanto a disponibilidad de los antidotos; se demostraba que los hospitales catalanes no disponían de todos los antidotos necesarios para tratar cualquier intoxicación y que estas deficiencias eran tanto cualitativas como cuantitativas y afectaban a hospitales de cualquier nivel asistencial¹⁵.

Identificadas estas carencias, en la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) se constituyó en el año 2013 un grupo de trabajo con el objetivo de promover estudios de investigación sobre la disponibilidad y

utilización de antidotos, crear una red virtual de antidotos para facilitar los préstamos interhospitalarios y establecer unas recomendaciones actualizadas sobre la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de antidotos en función del nivel asistencial¹⁶. En el año 2015 nació la "Xarxa d'Antidots de Catalunya", proyecto al que cualquier hospital catalán, público o privado, podía adherirse para compartir la dotación de aquellos antidotos con más problemas de disponibilidad y cuya metodología fue publicada en un número anterior de *Farmacia Hospitalaria*¹⁷. El único requisito para adherirse es que los hospitales contasen con la figura de un "farmatox" y un "urgetox" (en algunos casos también "ucitox") que mantuviesen actualizado el aplicativo e informasen sobre el funcionamiento del mismo en el hospital.

Gracias a un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el proyecto de la Red de Antidotos está actualmente en fase de expansión a toda España¹⁸. En marzo de 2019 son ya 90 los hospitales de Cataluña, Baleares, Comunidad Valenciana y Aragón que forman parte de esta Red. Desde su puesta en marcha se han gestionado 64 préstamos de 14 antidotos diferentes y se han resuelto un centenar de consultas toxicológicas relacionadas con los antidotos. Una de las bases de este éxito se debe, muy probablemente, a que el grupo de trabajo de la Red de Antidotos se concibió desde su inicio como un proyecto multidisciplinar al integrar, no solo a cuatro farmacéuticos pertenecientes a hospitales de diferente complejidad, sino también a dos toxicólogos clínicos y recientemente un tercero, que trabajan en servicios de urgencias, de adultos en dos casos y pediatría en el otro.

La alianza entre médicos y farmacéuticos para trabajar en equipo en los urgencias toxicológicas no puede aportar más que beneficios para los pacientes, y el campo de la toxicología clínica en general, y el de los antidotos en particular, es un buen ejemplo, no solo por la red virtual que se acaba de describir, sino también por las recomendaciones razonadas para la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de estos antidotos y por la elaboración de guías terapéuticas actualizadas para su utilización. Además, la productividad científica se multiplica al tener las bases para poder realizar trabajos prospectivos de investigación en este campo, difundirlos y mejorar la calidad asistencial¹⁹. El futuro es optimista, porque nuestra capacidad de crecimiento y desarrollo conjunto entre farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos, si nos lo proponemos, no tendrá límites.

Bibliografía

1. Wax PM. Historical principles and perspectives. En: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1-15.
2. Shannon MW. The history of toxicology. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 3-11.
3. Amigó M, Nogué S, Miró O. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:243-9.
4. Burillo-Putze G, Mesa-Fumero J. Toxicología clínica, urgencias y urgencias pediátricas. *Emergencias*. 2012;24:346-7.
5. American College of Medical Toxicology. Antidote shortages in the USA: Impact and response. *J Med Toxicol*. 2015;11:144-6.
6. Dart RC. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. *Ann Emerg Med*. 2000;36:126-32.
7. Buscaglia E, Mazzoneli M, Lonati D, Giampreti A, Vecchio S, Petrolini VM, *et al.* Antidotes supply in emergency from Pavia Poison Control Centre. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:361.
8. Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. *N Z Med J*. 2015;128:23-33.
9. Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, *et al.* Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42:298-309.
10. Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Loweinstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA*. 1996;276:1508-10.
11. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antidotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:770-3.
12. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antidotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2009;21:276-82.
13. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Coughlin DJ, Curry SC, Falk JL, *et al.* Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med*. 2009;54:386-94.
14. Aguilar R, Fernández de Gamarra E, Martínez L, García M, Broto A, Nogué S. Nuevas tecnologías aplicadas a la mejora de la disponibilidad de antidotos. En: Nogué S. Toxicología Clínic. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 253-5.
15. Nogué S, Munné P, Soy D, Millá J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antidotos en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:609-13.
16. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla T, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antidotos en los hospitales según el nivel de complejidad asistencial. *Emergencias*. 2016;28:45-54.
17. Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. *Farm Hosp*. 2017;41(3):317-33.
18. Red de antidotos [página web] [consultado: 29/3/2019]. Disponible en: <https://redantidotos.org/>
19. Nogué S, Puiguirguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox2006). *Rev Calidad Asistencial*. 2008;23:173-91.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Antidotes: the mortar that binds pharmacologists, emergency physicians, and toxicologists together

Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos

Santiago Nogué-Xarau¹, Raquel Aguilar-Salmerón²¹Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. Spain.

Author of correspondence

Santiago Nogué Xarau
Unidad de Toxicología Clínica.
Servicio de Urgencias
Hospital Clínic
C/ Villarroel 170. 08036 Barcelona. SpainEmail:
SNOGUE@clinic.catReceived 10 May 2019;
Accepted 17 May 2019.
DOI: 10.7399/fh.11274

How to cite this paper

Nogué-Xarau S, Aguilar-Salmerón R. Antidotes: the mortar that binds pharmacologists, emergency physicians, and toxicologists together. *Farm Hosp.* 2019;43(4):117-8.

It was the year 120 BC, when Eupator Dionysius, better known as Mithridates VI, acceded to the throne of Pontus, a territory on the shores of the Black Sea that today mainly belongs to Turkey. His father (Mithridates V) had been poisoned to death at a banquet and the convulsed political situation of the time, which was principally due to the expansion of the Roman Republic, made him fear that he would suffer the same fate as his predecessor¹.

For this reason, and to protect himself from possible poisonings, he began to investigate the effect of toxins on criminals and slaves, while testing master formulas that would keep him safe from possible assassination attempts. To achieve this goal, Mithridates VI did not start from scratch. Previously, other physicians had proposed alternatives (such as the *alexipharmaca* or *theriaca* of the Greeks), which he perfected in the form of a new product, known as mithridate, a mixture of at least 36 ingredients of vegetable origin (opium, fungi of the genus *Agaricus*, and other substances) and animal origin (oil of viper venom and other components). His aim was to protect himself from being poisoned by potentially deadly plants (aconite and others), by stinging or biting by poisonous animals (such as snakes), and by other toxins known at that time. His method was to ingest a small daily dose of mithridate, which he believed generated a kind of "immunity" against toxins. According to legend, after his defeat by Pompey, he tried to commit suicide by ingesting poison to avoid capture by the Romans, but the mithridate was so potent the poison had no effect. His only recourse was to ask one of his retainers to run him through with a sword. Mithridate is considered to be one of the first antidotes in history and, due to its polyvalent nature, the term became a synonym for universal antidote².

Andromachus the Elder (37-68 AD), who was the physician of Nero, and Galen (130-210 AD) tried to improve mithridate, subtracting and adding compounds until arriving at 73 active ingredients whose main purpose was to counteract the toxic effects of minerals and of animal, plant, and fungi poisons. Since then, pharmacists and doctors have followed Mithridates' idea and have continuously searched for a "universal antidote", with frequent changes in its formulation, up to the beginning of the 20th century. The most recent version of the universal antidote was formulated in Anglo-Saxon countries around 1904. It was composed of zinc or magne-

sium oxide, tannic acid, and charcoal and was indicated for the treatment of any type of poisoning. Nowadays, its use is completely banned and the only current ingredient of interest of the master formula is activated charcoal, which is widely used to treat poisoning³.

However, the 20th century also saw the birth of the modern era of antidotes, discarding the concept of "universal" in complete favour of "specific", thanks to new knowledge in the field of toxicodynamics and toxicokinetics and to the development of evidence-based medicine. This new stage in the field of antidotes is well exemplified by methylene blue (1933, used as a very useful reducing agent in methemoglobinemia), dimercaprol (1940, used to counteract lewisite, a chemical weapon), calcium disodium EDTA (1952, an effective chelator of lead), naloxone (1965, a competitive opioid antagonist), N-acetylcysteine (1977, the best current antidote to paracetamol), flumazenil (1980, a competitive benzodiazepine antagonist), or fomepizole (1987, an alcohol dehydrogenase inhibitor of great interest in methanol or ethylene glycol poisoning). This stage, especially since the second half of the 20th century, has also been characterized by the development of urgent and emergency medicine and by the consolidation of the medical speciality of clinical toxicology, although this speciality is not recognized in all countries. Since then, these three elements (antidotes, emergencies, and modern health care toxicology) have become permanently linked⁴.

The availability of antidotes in different care settings is a complex issue^{5,6}. Many national and international publications have stated that the antidotes needed are quite often not available in hospitals that treat poisonings^{7,9}. The first studies on the availability of antidotes go back to the



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.

1990s. In 1996, Dart *et al.* had already reported that the pharmacy services of 137 hospitals in the USA had insufficient stocks of eight antidotes¹⁰. Similar results were evident in other countries, including Spain^{11,12}.

In 1997, the World Health Organization, through the *International Program on Chemical Safety*, established the following priorities among others: to assess the efficacy of the antidotes used in clinical practice and to promote their availability. Despite efforts in different countries to develop clinical guidelines and recommendations, the availability of antidotes remains a cause for concern¹³. Their availability at different points of care can be affected by factors such as the frequency of poisoning in a geographical area, urgency for antidote administration, difficulties in acquisition due to their not being marketed in a country, the high cost of some of the antidotes, and their short shelf-life. Hospital pharmacy services are responsible for the acquisition and custody of antidotes, as well as ensuring their availability when required. Collaboration between the health professionals who treat poisoned patients is fundamental to ensuring the adequate composition of an "antidote kit".

The Antidotes Network project arose from this need for collaboration between physicians and pharmacists, and raised awareness on improving the availability of antidotes in Spanish hospitals¹⁴. In 1998, toxicologists and pharmacists at the Hospital Clínic de Barcelona (Spain) stated that there was a lack of homogeneity regarding antidote availability. It was also shown that Catalan hospitals did not stock all the antidotes needed to treat any poisoning, that these deficiencies were qualitative and quantitative, and that they affected hospitals at all levels of care¹⁵.

Once these deficiencies were identified, in 2013 the Catalan Society of Clinical Pharmacy (SCFC) set up a working group to promote research studies on the availability and use of antidotes, create a virtual network of antidotes to facilitate interhospital loans, and establish updated recommendations on the qualitative and quantitative availability of antidotes accor-

ding to the level of care¹⁶. In 2015, the Catalan Antidote Network project was created, which any Catalan public or private hospital could join in order to share the provision of less available antidotes. Its approach was described in a previous issue of Hospital Pharmacy¹⁷. The only requirement is that hospitals have to have a "farmatox" and an "urgetox" (and in some cases, a "ucitox"), who keep the web application tool updated and train hospital staff in its use.

Thanks to a collaboration agreement with the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Antidotes Network project is currently being expanded throughout Spain¹⁸. By March 2019, the Network included 90 hospitals in Catalonia, the Balearic Islands, the Valencian Community, and Aragon. Since its implementation, 14 different antidotes have been loaned 64 times and 100 toxicological consultations related to the antidotes have been resolved. A likely basis for its success is that, since its inception, the Antidotes Network working group was conceived as a multidisciplinary project that not only included four pharmacists from hospitals with different levels of care, but also included two clinical toxicologists working in emergency departments (there are now three): two work with adults and one with children.

Teamwork between doctors and pharmacists during poison emergencies can only provide patients with positive outcomes. The field of clinical toxicology in general and antidotes in particular are good examples of this approach. Such collaboration has made possible the virtual network described, including the interactive web map facilitating the qualitative and quantitative availability of these antidotes and the development of updated therapeutic guidelines for their use. In addition, scientific productivity can increase thanks to the availability of a database that facilitates prospective research in this field, the dissemination of the findings, and improvements in quality of care¹⁹. If the collaboration between pharmacists, emergency physicians, and toxicologists is sustained, then the future remains very bright given that our capacity for joint growth and development will be unbounded.

Bibliography

1. Wax PM. Historical principles and perspectives. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1-15.
2. Shannon MW. The history of toxicology. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 3-11.
3. Amigó M, Nogué S, Miró O. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. Med Clin (Barc). 2010;135:243-9.
4. Burillo-Putze G, Mesa-Fumero J. Toxicología clínica, urgencias y urgencias pediátricas. Emergencias. 2012;24:346-7.
5. American College of Medical Toxicology. Antidote shortages in the USA: Impact and response. J Med Toxicol. 2015;11:144-6.
6. Dart RC. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. Ann Emerg Med. 2000;36:126-32.
7. Buscaglia E, Mazzoneli M, Lonati D, Giampreti A, Vecchio S, Petrolini VM, *et al.* Antidotes supply in emergency from Pavia Poison Control Centre. Clin Toxicol (Phila). 2013;51:361.
8. Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. N Z Med J. 2015;128:23-33.
9. Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, *et al.* Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. Ann Ist Super Sanita. 2006;42:298-309.
10. Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Lowenstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. JAMA. 1996;276:1508-10.
11. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antídotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. Med Clin (Barc). 2006;127:770-3.
12. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antídotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. Emergencias. 2009;21:276-82.
13. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, *et al.* Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. Ann Emerg Med. 2009;54:386-94.
14. Aguilar R, Fernández de Gamarra E, Martínez L, García M, Broto A, Nogué S. Nuevas tecnologías aplicadas a la mejora de la disponibilidad de antídotos. In: Nogué S. Toxicología Clínica. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 253-5.
15. Nogué S, Munné P, Soy D, Millá J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antídotos en Cataluña. Med Clin (Barc). 1998;110:609-13.
16. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla T, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según el nivel de complejidad asistencial. Emergencias. 2016;28:45-54.
17. Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creación de una red virtual de antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. Farm Hosp. 2017;41(3):317-33.
18. Red de antídotos [web page] [accessed: 29/3/2019]. Available at: <https://redantidotos.org/>
19. Nogué S, Puigriquer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). Rev Calidad Asistencial. 2008;23:173-91.



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia a los tratamientos biológicos: un equilibrio entre necesidad y preocupación

Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern

Mónica Vázquez-Díaz, Javier Bachiller-Corral

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Mónica Vázquez Díaz
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9, 100,
28034 Madrid, España

Correo electrónico:
monicavazquezdiaz@yahoo.es

Recibido el 3 de junio de 2019;
aceptado el 10 de junio de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11289

Cómo citar este trabajo

Vázquez-Díaz M, Bachiller-Corral J. Adherencia a los tratamientos biológicos: un equilibrio entre necesidad y preocupación. Farm Hosp. 2019;43(4):119-20.

"Perder la propia individualidad y convertirse en un mero engranaje de una máquina está por debajo de la dignidad humana."

Gandhi

La adherencia a los tratamientos es un proceso complejo en el que están involucrados más de 250 factores relacionados con el individuo, la enfermedad y el sistema sanitario. La Organización Mundial de la Salud considera que *"en todas las enfermedades la adherencia es el factor modificable más importante que compromete los resultados del tratamiento"*. Según un informe de esta misma organización, se estima que en los países desarrollados, la adherencia a los tratamientos en las enfermedades crónicas está en torno a un 50%, un porcentaje que ha permanecido invariable en los últimos 30 años¹.

De forma práctica se suele clasificar la no adherencia en dos categorías superpuestas: la no intencionada (olvido de la medicación, no comprensión de las instrucciones, falta de recursos económicos, etc.) y la intencionada, que es la que decide el paciente en base al balance entre las creencias de necesidad de la medicación y la preocupación por los efectos adversos (marco de necesidad-preocupación de Horne y Weinman)².

Numerosos trabajos muestran que las creencias de necesidad más fuertes, medidas con el Cuestionario de creencias sobre medicamentos, se asocian a una mejor adherencia, mientras que las creencias de preocupación se relacionan con una disminución de la adherencia. Con cada aumento de una desviación estándar en las creencias de necesidad, las probabilidades de adherencia se multiplican por 1,7, mientras que el mismo aumento en preocupaciones multiplica por 2 la disminución de probabilidades de adherencia³.

El National Institute for Health and Care Excellence elaboró en 2009 una guía clínica de adherencia a los medicamentos⁴, cuya norma básica es la atención sanitaria centrada en el paciente. En función de esta directriz, establece en sus principios fundamentales la adaptación del estilo de consulta médica a las necesidades de los pacientes, con recomendaciones de intervenciones individualizadas, la monitorización periódica de las preocupaciones respecto a la medicación y las percepciones de necesidad.

En los últimos 40 años se han publicado numerosos estudios de eficacia de diferentes estrategias destinadas a incrementar la adherencia a los tratamientos en varias enfermedades crónicas, con resultados contradictorios.

No obstante, un metaanálisis reciente de 711 de dichos estudios evidencia que sólo aquellos planteamientos basados en el hábito y comportamiento de los pacientes, la dispensación presencial por parte del farmacéutico y el cumplimiento con las visitas a su médico, se relacionaron con una mejor adherencia⁵.

Los tratamientos biológicos han supuesto una alternativa terapéutica eficaz en las artropatías inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), para aquellos pacientes en los que no se consigue la remisión con los fármacos modificadores de la enfermedad químicos. Son fármacos de dispensación hospitalaria, administración subcutánea o intravenosa y de alto coste.

No existe un consenso sobre la definición específica de adherencia para los tratamientos biológicos en las diferentes artropatías inflamatorias crónicas ni una medida estándar de referencia. Existen múltiples métodos de medida (cuestionarios autorreferidos, registros de dispensación o dispositivos electrónicos), pero ninguno posee una buena sensibilidad de forma aislada, por lo que se recomienda la combinación de varios métodos. En este sentido, las medidas más utilizadas son la ratio media de posesión de medicamento, con un umbral de adherencia superior al 80% o al 90% según los autores, junto con el test de Morisky-Green, basado en un cuestionario de cuatro preguntas⁶. En la artritis reumatoide se ha descrito una adherencia a estos tratamientos que varía entre el 11% y el 88%, según los estudios y la metodología de medida utilizada⁷.



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.

Asimismo, un estudio reciente realizado en Canadá⁸ demuestra una adherencia del 78% para los fármacos biológicos antifactor de necrosis tumoral subcutáneos en el global de las artritis inflamatorias crónicas. De todos ellos, el golimumab (administración mensual) fue el que obtuvo tasas de adherencia significativamente más elevadas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, si bien la mayor tasa de pérdida de adherencia es en los primeros seis meses de tratamiento, en este estudio el paciente tenía que llevar dos años con el tratamiento para ser incluido.

En el actual número de *Farmacia Hospitalaria* se publica un estudio observacional retrospectivo realizado por N. Martínez y col., en el que se analiza la adherencia a los tratamientos biológicos (intravenosos y subcutáneos) en 362 pacientes con artropatías inflamatorias crónicas mediante la evaluación de la ratio media de posesión de medicamento⁹. Los resultados muestran una adherencia global del 89%, sin diferencias significativas entre las tres enfermedades. En concordancia con las conclusiones del metaanálisis de Conn VS mencionado anteriormente, la adherencia también parece estar significativamente relacionada con las visitas al servicio de farmacia, e inversamente relacionada con las ausencias a las consultas de reumatología. Es de destacar, además, que con un umbral de adherencia del 80% no se evidenció un mayor consumo de recursos por parte de los no adherentes (hospitalizaciones, visitas a urgencias y/o más consultas), aunque no se registraron los datos de actividad en las diferentes enfermedades. Trabajos publicados en artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos evidencian que los pacientes en remisión o con menor actividad de la enfermedad tienen creencias más débiles sobre la necesidad de la medicación, lo que se asocia a una menor adherencia¹⁰.

En general, son escasos los estudios publicados sobre la eficacia de diferentes intervenciones para mejorar la adherencia en las enfermedades reumáticas, y sus resultados muestran un efecto inconsistente de la no adherencia en el resultado de la enfermedad. La experiencia en otras enfermedades crónicas con la utilización de dispositivos electrónicos (aplicaciones móviles, recordatorios por SMS, etc.) para mejorar la no adherencia no intencionada parece prometedora. Sin embargo, evitar la no adherencia intencionada conlleva una mayor complejidad, ya que requiere un cambio más profundo en la relación médico-paciente, en la que los pacientes educados y capacitados trabajen de forma conjunta con los profesionales en un sistema sanitario menos rígido.

Por ello, las estrategias para mejorar la adherencia en estas enfermedades probablemente deberían estar centradas en la educación, la toma compartida de decisiones y en la autogestión de los pacientes, junto con

una motivación continua por parte de los profesionales en base al conocimiento de las circunstancias particulares de cada individuo (su entorno, sus creencias respecto a la enfermedad, sus miedos, su disponibilidad de tiempo, su situación laboral, etc.).

Las tendencias en políticas de salud en los últimos años enfatizan la necesidad de empoderar al paciente, asociando a ello mejores resultados en salud y mejor uso de los recursos. Sin embargo, este modelo requiere un cambio real en los sistemas sanitarios, que sigan centrados en un concepto asistencial biomédico. En el entorno actual, un paciente empoderado que considerara que tiene controlada su enfermedad en base a su esquema personal y expectativas (mantiene su actividad personal, social y laboral de forma normal), puede intentar reducir o suspender el tratamiento biológico por miedo a los efectos secundarios, de los que es conocedor, porque también es conocedor de que los reumatólogos utilizamos la estrategia de espaciar dosis en casos de baja actividad o remisión. Para el médico esto sería un caso de no adherencia, pero ¿y si el médico hubiera explorado todas estas circunstancias de su paciente, hubiera tenido tiempo y disposición de conocerlas y, por consiguiente, el cambio terapéutico hubiera sido consensuado?

Un estudio reciente realizado en artritis psoriásica¹¹ pone de manifiesto una importante discordancia en cuanto al concepto de remisión que tiene el reumatólogo, basado en índices multidimensionales de actividad, respecto al del paciente. Sería razonable pensar que la percepción de necesidad de tratamiento, si se hubiera analizado en este estudio, también habría mostrado discordancia.

Se han implantado diferentes estrategias en los hospitales para mejorar la adherencia a los tratamientos de dispensación hospitalaria, entre ellos los biológicos, tanto por parte de los servicios de farmacia mediante la implantación de consultas monográficas de dispensación¹², como de reumatología con la implantación de consultas de enfermería y hospitales de día monográficos. Aun así, estas iniciativas tienden a tener un enfoque paternalista con el que fundamentalmente se pretende la adaptación de los pacientes a un sistema de atención sanitaria rígido.

La toma de decisiones en medicina está basada en esquemas probabilísticos plasmados en protocolos y/o guías clínicas que no tienen en cuenta la individualidad¹³, o, como decía Ortega y Gasset, al "individuo y sus circunstancias". En consecuencia, se siguen buscando modelos eficaces en grupos de pacientes seleccionados para aplicarlos de modo universal, sin tener en cuenta que la sociedad evoluciona cada vez más hacia la consideración del individuo y su libertad de decisión.

Bibliografía

- World Health Organisation. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organisation; 2003.
- Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47:555-67.
- Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: A meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS One.* 2013;8(12):e80633. DOI: 10.1371/journal.pone.0080633
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence CG76. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
- Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269-76.
- Calleja MA, Herrero A, Lamas MJ, Martínez J, Poveda JL, Aragón B. Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data. *Farm Hosp.* 2017;41(1):31-48.
- Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, Meyer R, Brady BL, Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther.* 2014;6:737-47.
- Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, Tkaczyc C, Nantel F, Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumor necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open.* 2017;7(9):e015872. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015872
- Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñero-Corralles G, Pego Reigosa JM, Grupo de Trabajo IRIDIS. Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. *Farm Hosp.* 2019;43(3):134-139.
- Zwikker HE, van Dulmen S, den Broeder AA, van den Bemt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1635-45.
- Gorlier C, Orbai AM, Puyraimond-Zemmour D, Coates LC, Kiltz U, Leung YY, et al. Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:201-8.
- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implementation of specialized pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a hospital pharmacy department. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6.
- Montori VM, Brito JP, Murad MH. The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA.* 2013;310(23):2503-4.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern

Adherencia a los tratamientos biológicos: un equilibrio entre necesidad y preocupación

Mónica Vázquez-Díaz, Javier Bachiller-Corral

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Author of correspondence

Mónica Vázquez Díaz
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9, 100,
28034 Madrid, Spain

Email:
monicavazquezdiaz@yahoo.es

Received 3 June 2019;
Accepted 10 June 2019.
DOI: 10.7399/fh.11289

How to cite this paper

Vázquez-Díaz M, Bachiller-Corral J. Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern. Farm Hosp. 2019;43(4):119-20

*"It is beneath human dignity to lose one's individuality and become a mere cog in the machine".
Gandhi*

Adherence to treatment is a complex process involving more than 250 factors related to the patient, disease and health system. WHO considers that "multiple comorbidities and complex medical regimens further compromise adherence". According to a report by the same organization, it is estimated that, in developed countries, adherence among patients suffering chronic diseases averages only 50%, a percentage that has remained unchanged over the last 30 years¹.

In a practical way, non-adherence is usually classified into two overlapping categories: unintentional (forgetting medication, not understanding the instructions, lack of financial resources, etc.) and intentional, which is what the patient decides based on the balance between beliefs in the medical necessity and concern for adverse effects (Horne and Weinman's necessity-concerns framework)².

Numerous studies show that stronger beliefs of necessity measured with the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), are associated with better adherence, while the beliefs of concern relate to a reduction in adhesion. With every increase of one standard deviation in the beliefs of necessity, the chances of adherence are multiplied by 1.7, while the same increase in concerns multiplies by 2 the decreased likelihood of adherence³.

The National Institute for Health and Care Excellence developed in 2009 a clinical adherence to medicines guideline⁴, whose basic rule is a patient-centered health care. Based on this guideline, the medical consultation is adapted to the needs of patients with recommendations for individualized interventions, and periodic monitoring of medication concerns, as well as necessity perceptions are set in its fundamental principles.

Over the last 40 years, many effectiveness studies of different strategies aimed at increasing treatment adherence in several chronic diseases have been published with conflicting results. However, a recent 711 meta-analysis of these studies shows that only those approaches based on patient habit and behavior, the on-site dispensation by the pharmacist and the compliance with visits to the patient's doctor, were associated with better adherence⁵.

Biologic therapies have offered an effective therapeutic alternative for chronic inflammatory arthropathies (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis

and ankylosing spondylitis) for those patients whose remission has not been achieved through chemical disease modifying drugs. Those are hospital dispensing, either subcutaneous or intravenously administered and high cost drugs.

There is no consensus on the definition of adherence to specific biologic therapies in different chronic inflammatory arthropathies, nor a standard reference measurement. There are multiple measurement methods (self-referred questionnaires, dispensing records or electronic devices), but none has good sensitivity in isolation. Thus, a combination of several methods is recommended. In this regard, the most commonly used measurements are the average medication possession ratio with a greater than 80% or 90% adherence threshold, according to the authors, along with the Morisky-Green test, which is based on a questionnaire of four questions⁶. In rheumatoid arthritis, an adherence to these therapies ranging between 11% and 88% has been described, according to the studies and methods of measurement used⁷.

Additionally, a recent study in Canada⁸ shows a 78% adherence for anti-tumor necrosis factor subcutaneous biological drugs in all chronic inflammatory arthritides. Out of these, golimumab (monthly administered) was the one who scored significantly higher rates of adherence. However, it should be noted that, although the highest rate of adherence loss takes place during the first six months of treatment, patients in this study had to take two years of therapy in order to be included.



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.

In the current issue of this journal, a retrospective observational study by N. Martínez *et al.* is published, where adherence to biologic therapies (intravenous and subcutaneous) in 362 patients with chronic inflammatory arthropathies is analyzed by evaluating medication possession ratio⁹. Results show an 89% overall adherence with no significant differences between the three diseases. In accordance with the conclusions of the aforementioned Conn VS' meta-analysis, adherence also appears to be significantly related to visits to the pharmacy service, and inversely related to absences in rheumatology consultations. In addition, it should also be noted that, with an 80% adherence threshold, a greater use of resources was not evidenced by the non-adherent (hospitalizations, emergency room visits and/or more consultations), although activity data in different diseases were not collected. Papers published in rheumatoid arthritis with non-biological disease modifying drugs show that patients in remission or with a reduced disease activity have weaker beliefs about the medical necessity, which is associated with a lower adherence¹⁰.

Generally, there are few published studies on the effectiveness of different interventions to improve adherence in rheumatoid diseases. Results show an inconsistent non-adherence effect on the outcome of the disease. Experience in other chronic diseases with the use of electronic devices (Apps, SMS reminders, etc.) to improve unintentional non-adherence, seems promising. However, avoiding unintentional adherence entails greater complexity, as it requires a deeper change in the doctor-patient relationship, in which patients educated and trained could work together with professionals in a less rigid health system.

Therefore, strategies to improve adherence in these diseases should probably be focused on education, shared decision-making and patients' self-management, along with a continued motivation by professionals based on the knowledge of the individual circumstances of each patient (their environment, their beliefs on the disease, their fears, their time availability, employment status, etc.).

Trends in health policy in recent years emphasize the need to empower the patient, which is associated with better health outcomes and better use of resources. However, this model requires a real change in health systems, as they remain focused on a biomedical care concept. Currently, an empowered patient who would consider to have their disease controlled based on their personal scheme and expectations (one who can do their personal, social and occupational activities normally) could try to reduce or suspend the biologic therapy for fear of side effects, as they are aware that rheumatologists use the strategy of spacing out doses in cases of low activity or remission. The doctor would assume this to be a case of non-adherence, but what if the doctor had explored all his patient's circumstances, had the time and willingness to be aware of them and therefore both had agreed a therapeutic change?

A recent study in psoriatic arthritis¹¹ shows a significant discrepancy on the rheumatologist's concept of remission, based on multidimensional levels of activity concerning the patient. It would be reasonable to assume that the medical necessity perception would have shown a disagreement as well if it had been analyzed in this study.

Better strategies have been introduced in hospitals to improve adherence to hospital-distributed, among others, biologic-therapies, both in Pharmacy Services by monographic dispensing consultations¹², and in Rheumatology by introducing nursing consultations and monographic day hospitals. Even so, these initiatives tend to have a paternalistic approach, as it is aimed essentially at adapting patients to a rigid healthcare system.

Decision making in Medicine is based on probabilistic schemes through protocols and/or clinical guidelines that do not take into account the individuality¹³, or, as Ortega y Gasset said, the 'individual and their circumstances'. Consequently, effective models are being sought in target patient groups models to universally implement them, ignoring the fact that society is increasingly evolving towards increasingly taking individualism and freedom of decision into account.

Bibliography

- World Health Organisation. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organisation; 2003.
- Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47:555-67.
- Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: A meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS One.* 2013;8(12):e80633. DOI: 10.1371/journal.pone.0080633
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence CG76. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
- Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2017;99:269-76.
- Calleja MA, Herrero A, Lamas MJ, Martínez J, Poveda JL, Aragón B. Pharmacotherapy follow-up of patients under treatment with biologic agents for chronic inflammatory systemic conditions: an agreement among hospital pharmacists for the standardized collection of a minimum set of data. *Farm Hosp.* 2017;41(1):31-48.
- Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, Meyer R, Brady BL, Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther.* 2014;6:737-47.
- Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, Tkaczyk C, Nantel F, Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumor necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open.* 2017;7(9):e015872. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015872
- Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corralles G, Pego Reigosa JM, Working Group IRIDIS. Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Farm Hosp.* 2019;43(3):134-139.
- Zwikker HE, van Dulmen S, den Broeder AA, van den Bemt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1635-45.
- Gorlier C, Orbai AM, Puyraimond-Zemmour D, Coates LC, Kiltz U, Leung YY, *et al.* Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:201-8.
- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, *et al.* Implementation of specialized pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a hospital pharmacy department. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6.
- Montori VM, Brito JP, Murad MH. The optimal practice of evidence-based medicine: incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA.* 2013;310(23):2503-4.



ORIGINALS

English

Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain

Análisis de los criterios sobre precio y financiación de los medicamentos huérfanos en España

Xavier Badia¹, Alicia Gil², José Luis Poveda-Andrés³, John Shepherd⁴, Marina Tort⁴

¹CEO at Omakase Consulting, Barcelona, Spain. ²Partner & CEO Market Access at Omakase Consulting, Barcelona, Spain. ³Hospital Pharmacist, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. ⁴Consultant at Omakase Consulting, Barcelona, Spain.

Author of correspondence

Xavier Badia Llach
Omakase Consulting
C/ Enteza 332-334,
08039 Barcelona, Spain.

Email:
xbadia@omakaseconsulting.com

Received 19 September 2018;

Accepted 21 April 2019.

DOI: 10.7399/fh.11147

How to cite this paper

Badia X, Gil A, Poveda-Andrés JL, Shepherd J, Tort M. Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain. Farm Hosp. 2019;43(4):121-7.

Abstract

Objective: There are differences between countries regarding data requirements for orphan drug evaluation and it is also unknown which criteria might determine the price and reimbursement decision. This study aimed to identify the key criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain, approved by the European Commission, between January 2012 and June 2018.

Method: A descriptive analysis of the orphan drugs and its characteristics was performed. Outcomes criteria assessed were: therapeutic area, existence of alternative treatment, rarity of the disease, clinical trial outcomes and therapeutic positioning report assessment. Hypotheses for each variable regarding Spanish pricing and reimbursement were made and tested with two regression analyses.

Results: Out of 78 orphan drugs approved by the European Commission, 82.1% asked pricing and reimbursement in Spain. From this, 43.8% had pricing and reimbursement approved and 20.3% rejected. Mean time from Spanish marketing authorisation approval to pricing and reimbursement approval was 12.1 ± 5.1 months. Having a positive therapeutic positioning report and no therapeutic alternatives would be associated with a positive pricing and reimbursement in Spain.

Conclusions: It remains challenging to establish which are the driving criteria for pricing and reimbursement approval of orphan drugs in Spain. Further research should be done including other variables that might influence the pricing and reimbursement final decision in Spain.

KEYWORDS

Orphan Drugs; Pricing; Reimbursement; Health Technology Assessment; Spain.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos huérfanos; Precio; Financiación; Evaluación de tecnologías sanitarias; España.

Resumen

Objetivo: Los requisitos para la evaluación de los medicamentos huérfanos difieren entre los países miembros de la Unión Europea y tampoco se sabe qué criterios influyen en la decisión final sobre precio y financiación. Este estudio ha tenido como objetivo identificar los criterios clave para establecer el precio y la financiación de los medicamentos huérfanos en España, una vez aprobados por la Comisión Europea, entre enero de 2012 hasta junio de 2018.

Método: Se realizó un análisis descriptivo de los medicamentos huérfanos y sus características. Los criterios evaluados fueron: área terapéutica, existencia de tratamientos alternativos, rareza de la enfermedad, tipo de resultados de los ensayos clínicos e informe de posicionamiento terapéutico. Para cada variable se estableció una hipótesis con respecto a la aprobación de precio y financiación y se analizaron con dos análisis de regresión.

Resultados: De las 78 aprobaciones de medicamentos huérfanos realizadas por la Comisión Europea, el 82,1% solicitaron precio y financiación en España. De estas, el 43,8% fueron aprobadas y el 20,3% fueron rechazadas. El tiempo medio desde la aprobación de la autorización de comercialización en España hasta la aprobación del precio y la financiación fue de 12,1 ± 5,1 meses. Un informe de posicionamiento positivo y la falta de alternativas terapéuticas se asociaría con una aprobación de precio y financiación.

Conclusiones: Sigue siendo un reto establecer cuáles son los criterios clave para la aprobación de los medicamentos huérfanos en España. Los próximos estudios deberían incluir un mayor número de variables que puedan influir en el precio y la decisión de financiación.



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

Rare diseases are serious and uncommon conditions which are defined in the European Union as life-threatening or chronically debilitating conditions with a prevalence of no more than 5 in 10,000 people and with no or limited choice of therapeutic options, and consequently present with an important level of unmet need¹. It is estimated that there are more than 6,000 rare diseases affecting around 30 million Europeans². Orphan Drugs (ODs) are those intended to diagnose, prevent or treat rare diseases³. Some ODs are intended to treat an even smaller part of the population, these are defined as ultra-orphan drugs, which affect < 1/50,000 people⁴. ODs have been identified as a priority area at European level with the implementation of the European Union regulation EC 141/2000 which introduced regulatory and economic incentives to ODs developers⁵.

The increasing number of designated ODs has resulted in a growing debate on the complex dynamics of several conflicting factors: promoting timely and equitable access for patients, cost containment strategies to sustain public health services, and rewarding innovation. Public participation, further exploitation of early dialogs and innovative reimbursement approaches, adaptive agreements, multiple criteria to support analysis for price and reimbursement (P&R) decisions and, in general, greater process transparency are among the suggested strategies⁶.

While orphan designation and marketing authorisation occurs at European level, access to ODs remains a member state responsibility⁶. This results in differences between countries regarding evidence requirements, drug evaluation, public reimbursement and even in conditions of use and indication restrictions⁷, and therefore, patient access to orphan drugs varies largely across Europe^{8,9}.

ODs face added challenges when subjected to Health Technology Assessment country appraisals¹⁰, as the limited outcomes knowledge and heterogeneity of the diseases make it difficult to demonstrate added clinical benefit, often struggling to recruit a sufficient number of patients for clinical trials or having difficulties in setting up studies comparing the OD with a relevant treatment alternative¹¹, therefore, reducing the level of confidence on the resulting evidence¹².

Rare Diseases are also a public health issue in Spain, with about 3 million of patients³ on a population of about 46 million. The relevant number of subjects needing therapies raises the importance of P&R decisions of ODs. Even though reimbursement criteria are defined in the Spanish legislation¹³, their application in practice is not followed and evaluations and decisions are neither transparent nor explicit, making it difficult to assess P&R outcomes.

This paper aims to shed some light on understanding which disease and outcomes-based P&R criteria were considered by health authorities to approve ODs in Spain between January 2012 and June 2018.

Methods

Price and reimbursement process in Spain

Following European Commission (EC) approval, national marketing authorisation is granted by the Spanish Medicines Agency (AEMPS). Since May 2013¹⁴, the P&R process in Spain starts with the generation of the Therapeutic Positioning Report (TPR)¹⁵, issued by the AEMPS, to establish a recommendation of clinical and value positioning to the General Pharmacy Directorate within the Ministry of Health. The General Pharmacy Directorate releases a proposal to the Inter-ministerial Pricing Commission¹⁶, which decides the P&R of the new drug.

Spanish reimbursement evaluation criteria of ODs are the same as for any other innovative drug and are defined by law in the Royal Decree 1/2015 of 24 July¹⁷: severity of the disease, unmet needs of specific populations, therapeutic and social drug value, incremental clinical benefit considering cost-effectiveness, budget impact, existence of alternative treatment options for the indication and degree of innovation. The P&R decision must be taken in a time between 180 to 270 days¹⁸.

Identification of European Commission approved orphan drugs between January 2012 and June 2018

Drugs approved during the study period were extracted from European Medicines Agency's website¹⁹ through their online medicine finder engine, with the following search filters: human medicines, orphan medicines, only

authorised medicines and a time filter from year 2012 to June 2018. Found ODs were grouped according to their EC authorisation year. Extracted information was checked with the EC register of orphan medicines²⁰. Only ODs that had been authorised by the AEMPS to be marketed in Spain, and were therefore able to request P&R, were included in this study. Marketing authorisation status was searched in the AEMPS website²¹.

Identification of the orphan drugs price and reimbursement situation in Spain

ODs were classified according to their P&R status in Spain using the following definitions: (i) P&R approval (ODs that have received P&R approval); (ii) under P&R decision process (ODs for which P&R has been requested but are still undergoing P&R negotiations), and (iii) P&R rejected (ODs that have seen their P&R request rejected in Spain).

As there is no official information source to know P&R status of medicines in Spain, the following decision tree was created to classify ODs (Figure 1).

The EC approval, the Spanish marketing authorisation and the P&R approval dates were searched for all studied ODs in July 2018 and used to analyse the time from EC approval to Spanish marketing authorisation and the time from Spanish marketing authorisation to P&R approval. EC approval dates were searched in the European Medicines Agency's website¹⁹, the Spanish marketing authorisation dates were searched in the Spanish Online Medicines Information Centre webpage²¹ and the Spanish P&R approval date was searched in Boiplus, a Spanish online payment platform created by the General Council of Official Pharmacy Colleges²². When the date was not available, the OD inclusion date in the list of medicines affected by the economic deductions was used as a proxy of the reimbursement approval date, found in the Spanish Ministry of Health website²³. The inclusion date of ODs in the list of medicines affected by the economic deductions was only available if the OD had been approved in the last year, as only documents from the last 12 months are available online. All regulatory timelines were calculated in months.

Identification, description and stratification of outcome variables for orphan drugs

Thanks to the personal experience of authors (Xavier Badia and Alicia Gil) in P&R negotiations, official published criteria were operationalized to formulate a possible set of outcome variables driving P&R decisions in current practice in Spain.

Studied variables that could drive P&R decisions in Spain are shown in Table 1.

Selected variables were linked to official P&R criteria established by Royal Decree Law 1/2015 of 24 July¹³ in the following manner: disease severity was related to an oncologic versus non oncologic indication and to the availability of direct clinical trial outcomes, as drugs indicated for severe diseases would be more likely to have P&R approval if they had direct clinical outcomes (e.g.: overall survival); unmet needs of certain collectives was related to being indicated for ultra-orphan diseases; existence of alternative therapies was related to ODs without a therapeutic alternative for the approved indication and degree of innovation was related to ODs with a published TPR with a positive opinion, meaning that the drug offers an added therapeutic value.

Analysis of the impact of outcome variables on price and reimbursement approval

A descriptive and statistical analysis of the outcome variables was conducted to test the validity of the proposed hypothesis shown in Table 2 and to identify potential variables that may positively influence P&R approval of ODs in Spain. Stata software was used.

First, a univariate probit regression was used to analyse the relationship between P&R and each of the outcome variables used. After this, a multivariate probit regression analysis was performed to predict the impact of the studied variables on P&R decision. The probability of P&R approval was considered as the dependent variable. ODs that had undergone P&R process were excluded from the analysis. Therefore, only final decisions "P&R approval" and "P&R rejection" were considered. The variables considered for

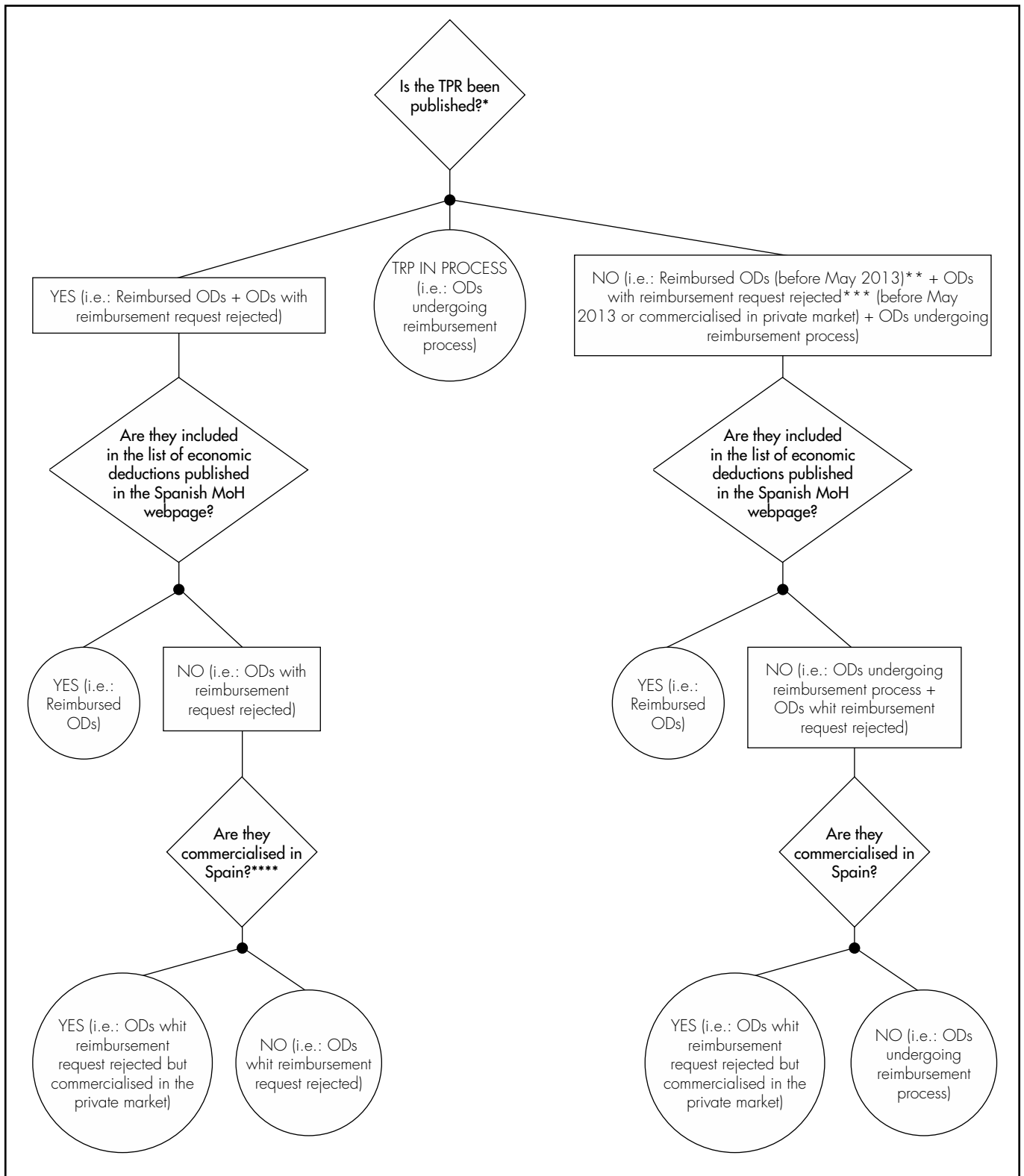


Figure 1. Categorisation of studied orphan drugs according to hypotheses used to relate key drivers and price and reimbursement status in Spain.

*We assume that all ODs with a published TPR or a TPR in process had finished or were undergoing the reimbursement process.

**The TPR publication started in May 2013, so some of the studied ODs could have been reimbursed prior May 2013 without the publication of a TPR.

***It was not possible to know if an OD had its P&R request rejected before May 2013 (the year that the TPR publication in Spain started), so the ODs with no published TPR and not included in the list of economic deductions published in the Spanish Ministry of Health webpage were classified as undergoing the reimbursement process.

****It is assumed that all reimbursed ODs are commercialised in Spain.

MoH: Ministry of Health; ODs: Orphan Drugs; P&R: Price and Reimbursement; TPR: Therapeutic Positioning Report.

Table 1. Identified outcome variables hypothetically driving price and reimbursement of studied orphan drugs in Spain

Variables	Classification	Hypothesis	Information source
Therapeutic area	Oncological or no oncological	Oncologic ODs would be more likely to have P&R approval, as evaluators have vast experience in evaluating oncological drugs and their outcomes (i.e., Progression Free Survival or Overall Survival) compared with other therapeutic areas. Besides, oncology is considered by the Ministry of Health as a healthcare priority.	TPR ¹³ and/or EPAR ¹⁹ .
Existence of therapeutic alternatives	Yes or no	ODs with the biggest unmet clinical needs based on unequivocal absence of therapeutic alternatives would be more likely to have P&R approval ² .	TPR ¹³ and/or EPAR ¹⁹ .
Rarity of disease	Rare or ultra-rare	ODs indicated for diseases affecting a smaller number of patients are more likely to have P&R approval, as from the evaluators' point of view, ultra-rare diseases would have priority over rare diseases to receive P&R. The prevalence of ODs' indications was analysed and then classified into one of the two following categories: rare diseases that affect < 5/10,000 inhabitants ¹ and ultra-rare diseases affecting < 1/50,000 inhabitants ⁴ .	The prevalence of the diseases was extracted from the TPR ¹³ and/or EPAR ¹⁹ . In those cases when information was not available, a search in PubMed and/or grey literature was performed and prevalence data was extracted from published epidemiology studies.
Clinical outcome classification	Direct or indirect outcomes	ODs with direct clinical outcomes (i.e. survival) would be more likely to have P&R approval than drugs with indirect clinical outcomes (i.e. a blood test) since they will represent less uncertainty for evaluators and decision makers.	EPAR ¹⁹ .
TPR opinion	TPR positive opinion or TPR negative opinion	ODs with a published TPR with a positive opinion would be more likely to have P&R approval than in Spain.	TPR ¹³ .

EPAR: European Public Assessment Report; ODs: Orphan Drugs; P&R: Price and Reimbursement; TPR: Therapeutic Positioning Report.

the regression analysis were TPR opinion, rarity of the disease, clinical outcome classification, therapeutic area and existence of therapeutic alternatives.

Results

Identification of European Commission approved orphan drugs and price and reimbursement status between January 2012 and June 2018

A total of 78 ODs were found to be approved by the EC between January 2012 and June 2018, of which 64 (82%) had been authorised in Spain. Only ODs for which Spanish marketing authorisation had been approved were selected for the study.

The mean time from EC approval to reimbursement approval for ODs in Spain was 22.5 ± 14.7 months, and the mean time from Spanish marketing authorisation to reimbursement approval was 12.1 ± 5.1 months, with a minimum of 5 months (for two ODs: Darzalex® and Imnovod®) and a maximum of 24 months (Kalydeco®).

Regulatory timelines for P&R approval of ODs have decreased over the last six years and a half: time from EC approval to Spanish marketing authorisation decreased clearly from 2012 to 2018 (20.6 ± 17.3 months vs 1.25 ± 0.5 months, respectively), and time from Spanish marketing authorisation to P&R approval decreased from 2012 (20.5 ± 0.7 months) to recent years: 12.8 ± 5.5 months in 2016 and 11.6 ± 2.8 months in 2017, indicating that the reimbursement process in Spain has shortened up, on average, in 8.9 months since 2012 to 2017.

Identification and description of outcome variables for orphan drugs price and reimbursement

From the 64 studied ODs, 28 (43.8%) had received P&R approval in Spain, 23 (35.9%) were undergoing the P&R decision process and 13 (20.3%) had seen their P&R request rejected.

Out of the 64 ODs, 26 (46%) were oncologic, of which 13 (50%) had P&R approval and 4 (15%) had P&R rejected. From the 23 ODs without an existing therapeutic alternative, 9 (39.1%) had P&R approval and 6 (26%) had their P&R request rejected. From the 27 (42.1%) ODs indicated for ultra-rare diseases, 11 (41%) had P&R approval and 4 (15%) had their P&R request rejected; and from the 33 ODs with direct clinical outcomes, 17 (51.5%) had P&R approval and 5 (15.1%) had their P&R request rejected. Results showed that there were 13 ODs with an ultra-rare indication and direct clinical trial outcomes and of which 6 had P&R approval and 2 had the P&R rejected.

There were 30 ODs with published TPRs with positive opinions, of which 23 (76.6%) had P&R approval. In contrast, all 4 (100%) ODs with a negative TPR had P&R rejected.

A total of 23 observations were excluded from the regression analysis because P&R negotiations were still undergoing, thus no final decision on P&R was available. The final dataset was formed by a total of 41 ODs. TPR opinion (introduced as "tpr_op" in the regression analysis), rarity of the disease (introduced as "rarity"), clinical outcome classification (introduced as "outcome"), therapeutic area (introduced as "therapeutic" in the regression) and the existence of a therapeutic alternative (introduced as "alternative") were the variables considered in the regression analysis.

P&R variables used in the regression analysis, stratified by P&R status are described in Table 2.

When the univariate probit regression analysis was run, TPR opinion was found to be related with P&R approval and rejection. All the variables that had TPR positive opinion (n = 23) had P&R approval (except for two ODs which had P&R rejection) and all the variables that had TPR negative opinion (n = 4) had P&R rejected. Rarity of the disease, clinical outcome classification, therapeutic area and the existence of a therapeutic alternative were not statistically significant at 95% significance level.

When the multivariate probit regression analysis was run, TPR opinion and existence of therapeutic alternatives were found to be related with P&R approval (n = 19). A positive TPR opinion and the existence of no therapeutic alternatives were related with a P&R approval. Rarity of the disease, clinical outcome classification and therapeutic area variables were not statistically significant at 95% significance level. Results are shown in Table 3.

Table 2. Identified outcome variables used in the multivariate regression analysis for each orphan drug approved by the European Commission, with Spanish marketing authorisation and stratified by price and reimbursement status (period 2012-2018)

Brand name	P&R status	Therapeutic area	Existence of therapeutic alternatives	Rarity of disease	Clinical outcome classification	TPR opinion
Adcetris®	Approved	Oncologic	Yes	Ultra-rare	Direct	Positive
Bronchitol®	Rejected	Other	Yes	Rare	Indirect	Not published
Dacogen®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Kalydeco®	Approved	Other	No	Rare	Indirect	Positive
NexoBrid®	Rejected	Other	No	Rare	Indirect	Not published
Revestive®	Approved	Other	No	Ultra-rare	Direct	Not published
Signifor®	Approved	Other	Yes	Rare	Indirect	Positive
Iclusig®	Approved	Oncologic	No	Rare	Direct	Not published
Imnovid®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Opsumit®	Approved	Other	Yes	Ultra-rare	Direct	Positive
Orphacol®	Approved	Other	No	Ultra-rare	Direct	Not published
Adempas®	Approved	Other	No	Ultra-rare	Indirect	Positive
Cometriq®	Rejected	Oncologic	Yes	Ultra-rare	Direct	Positive
Delyba®	Approved	Other	Yes	Rare	Indirect	Positive
Gazyvaro®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Granupas®	Rejected	Other	No	Rare	Indirect	Not published
Imbruvica®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Scenesse®	Rejected	Other	No	Ultra-rare	Indirect	Not published
Sirturo®	Rejected	Other	Yes	Rare	Indirect	Positive
Sylvant®	Approved	Oncologic	No	Rare	Direct	Positive
Translarna®	Rejected	Other	No	Rare	Indirect	Negative
Vimizim®	Rejected	Other	No	Ultra-rare	Indirect	Negative
Cerdelga®	Approved	Other	Yes	Ultra-rare	Indirect	Positive
Cresemba®	Approved	Other	Yes	Ultra-rare	Direct	Positive
Farydak®	Rejected	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Negative
Holoclar®	Rejected	Other	No	Rare	Direct	Negative
Kanuma®	Approved	Other	No	Ultra-rare	Direct	Positive
Kyprolis®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Lenvima®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Ofev®	Approved	Other	No	Rare	Indirect	Positive
Ravicti®	Rejected	Other	Yes	Rare	Indirect	Not published
Darzalex®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Galafold®	Approved	Other	Yes	Ultra-rare	Indirect	Positive
Lartruvo®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Positive
Ocaliva®	Approved	Other	Yes	Ultra-rare	Indirect	Positive
Onivyde®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Not published
SomaKit TOC®	Approved	Other	Yes	Rare	Indirect	Positive
Venciyxto®	Approved	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Not published
Zalmoxis®	Rejected	Oncologic	Yes	Ultra-rare	Direct	Not published
Ledaga®	Rejected	Oncologic	Yes	Rare	Direct	Not published
Spinraza®	Approved	Other	No	Ultra-rare	Direct	Positive

P&R: Price and Reimbursement; TPR: Therapeutic Positioning Report.

Table 3. Results of the multivariate probit regression analysis (n = 19)

Variable	Reference category	p-value
Therapeutic Positioning Report opinion*	Positive opinion	-
Therapeutic alternatives**	Absence of therapeutic alternative	-
Rarity of the disease	Ultra-rare	0.521
Therapeutic area	Oncology	0.995
Clinical outcome classification	Direct outcomes	0.995

*The variable predicts failure perfectly.

**The variable predicts success perfectly.

Discussion

A total of 64 ODs were approved by the EC between January 2012 and June 2018 and with marketing authorisation in Spain. Mean time from EC approval to P&R approval for ODs in Spain was 22.5 ± 14.7 months; mean time from Spanish marketing authorisation to P&R approval was 13.7 ± 5.1 months.

Based on the results of the report, having the EC and Spanish marketing authorisation approval does not guarantee access within the Spanish market, as from the 64 studied ODs, only 28 (44.4%) were reimbursed in Spain at the moment of the study, and the rest of ODs were either undergoing a long decision process or rejected, which prevents patients affected by rare diseases equitable and timely access to these drugs.

The shortness in the ODs regulatory timelines in recent years suggest that Marketing Authorisation Holder could be requesting reimbursement in Spain earlier than in the past and a considerable speed-up of the institutions in the Spanish administrative process. These results are in line with the growing concern about the need to have better and timely access to ODs across Europe and Spain, but P&R approval timelines are very large, considering that the official P&R decision process timeline in Spain is 180-270 days¹⁸.

In 2013, TPR was introduced in the P&R process¹⁴, however, it was not until 2016 it became a regular practice, so the TPR analysis could not be performed on all ODs approved during the study period. Data shows that ODs with positive TPR opinion were more likely to have P&R approval, while those who had obtained a negative opinion had P&R rejected.

In Europe, there is a lack of transparency and availability of information with regards to which criteria are used in real practice for P&R of ODs⁶. In recent years, actions have been made to try to reduce uncertainty surrounding the appraisal of ODs and to increase the process' transparency, like the creation of specific frameworks to assess ODs²⁴ or the publication of recommendations on principles to help improve the consistency of ODs P&R assessment in Europe²⁵. A recent publication from Paulden *et al.*²⁴ identified decision criteria that could influence P&R of ODs in published literature, some of which were found to be important in various papers, such as the availability of therapeutic alternatives, the evidence of clinical efficacy, the severity of the disease or the impact of treatment on life expectancy and quality of life. Another highlighted point by Paulden *et al.* is the diversity of views around P&R decision criteria, therefore it would be important to incorporate preferences of several stakeholders when making P&R decisions. The recent creation of specific frameworks for OD appraisal²⁶ using the multi-criteria decision analysis methodology²⁷, would provide more systematic and transparent evaluation process for ODs P&R.

This study has several limitations. The main one comes from the lack of or limited access to public information available for regulatory and P&R

processes in Spain. From June 2012 to November 2017 there was no public information in Spain regarding dates for P&R approval, so to be able to analyse the time that an OD needs for P&R approval in Spain, the commercialisation date was used as a surrogate of approval date. Although this could have resulted in a slightly overestimation of time to market access, we do not expect this to be significant as when a drug's P&R is approved in Spain, based on our experience, there can be a maximum delay of two months for it to be commercialised.

The results obtained when comparing regulatory timelines of ODs between years could be slightly modified by including longer follow-up periods, including ODs that were classified as "undergoing P&R decision process" at the moment of the study when obtaining a P&R final decision. Updates on regulatory approval timelines will be addressed in future updates of this study.

Explicit information about P&R rejection is not available in Spain, so indirect sources were used to know if an OD had had its P&R rejected, and therefore, some of the ODs that have been categorised as "under P&R decision process" might have seen their P&R rejected in Spain when no TPR was available. The reasons behind the lack of commercialisation of a given product remain unclear and impossible to evaluate with the present study.

On the statistical side, the regression analysis did not consider all the variables that might affect the P&R decision. For example, drug price or budget impact were not considered due to the lack of valid information in Spain. Although most companies include an economic evaluation (budget impact and cost-effectiveness analysis) in their P&R submission requests, it is not mandatory by law and this criterion is not used in practice for P&R in Spain. Finally, sample size used in the regression was small. This might decrease the statistical power of the analysis. The authors are currently working on gathering new valid data for the dataset. A further analysis might be done adding new variables that could influence P&R decisions.

The study showed that mean time of ODs P&R approval has shortened during the past years because of the effort made by the Spanish institutions involved in the process. It remains challenging to establish what driving criteria are used in the P&R process of ODs in Spain even though it was found that a positive TPR opinion and no therapeutic alternatives might be related with P&R approval. Although it is important to measure delays in patient access resulting from lengthy reimbursement processes, we highly recommend that efforts should be directed towards improving transparency in evaluation and multi-criteria decision-making, which should, in turn, lead to more effective processes and contribute to timely access of ODs to Spanish patients.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

The study adds new information about which orphan drugs have had pricing and reimbursement in recent years to the current literature of orphan drugs in Spain. To the knowledge of the authors, this is the first study that analyses the criteria that might determine pricing and reimbursement decision in Spain after the European Commission approval.

Results might help to understand why some orphan drugs receive positive pricing and reimbursement and others don't, which might help to improve the approval timings as well as to improve accessibility for patients.

Bibliography

- European Medicines Agency. Orphan drugs and rare diseases at a glance [Internet]. London; 2007 [accessed 4/5/2018]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069805.pdf
- Eurodris: about rare diseases [web page] [accessed 4/5/2018]. Available at: <https://www.eurodris.org/about-rare-diseases>
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). ¿Qué son las enfermedades raras o poco frecuentes? [web page] [accessed 3/5/2018]. Available at: <https://www.enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>
- Zozaya N, Villoro R, Hidalgo A, Sarria A. Criterios de financiación y reembolso de los medicamentos huérfanos. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías

- Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad; 2016 [accessed 3/5/2018]. Available at: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=17/06/2016-16c31d38eb>
5. European Commission. Regulation 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. Official Journal of the European Communities. Brussels (Belgium) [Internet] [accessed 3/5/2018]. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>
 6. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:42.
 7. Orphanet. Orphan Drugs in Europe [web page] [accessed 3/5/2018]. Available at: http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR
 8. Detiček A, Locatelli I, Kos M. Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value Health.* 2018;21(5):553-60.
 9. Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. *Front Pharmacol.* 2018;9:1263.
 10. Toumi M, Remuzat C, Vataire AL, Urbinati D. External reference pricing of medicinal products: simulation based considerations for cross country coordination. [Internet]. European Union; 2014 [accessed 3/5/2018]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/healthcare/docs/erp_reimbursement_medicinal_products_en.pdf
 11. Simoens S. Market Access for orphan drugs: One size fits all? *Hosp Pharm Eur.* [Internet] 2012 [accessed 4/5/2018]. Available at: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/specials-orphan-drugs/market-access-orphan-drugs-one-size-fits-all>
 12. Garau M, Mestre-Ferrándiz J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. [Internet] OHE Briefing. 2009 [accessed 3/5/2018]. Available at: <https://www.ohe.org/publications/access-mechanisms-orphan-drugs-comparative-study-selected-european-countries>
 13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto legislativo de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado.* n° 177 [25 de julio de 2015] [Internet] [accessed 5/5/2018]. Available at: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>
 14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos [Internet]. Madrid. 2013 [accessed 5/5/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
 15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informes de Posicionamiento Terapéutico [Internet] [accessed 20/4/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
 16. Real Decreto 200/2012, de 23 de enero, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y se modifica el Real Decreto 1887/2011, de 30 de diciembre, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales. *Boletín Oficial del Estado.* n° 20 [24 de enero de 2012] [Internet] [accessed 3/5/2018]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2012-1034>
 17. Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado.* n° 177 [25 de julio de 2015] [Internet] [accessed 3/5/2018]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-8343>
 18. Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. *Boletín Oficial del Estado.* n° 53 [2 de marzo de 1990] [Internet] [accessed 3/5/2018]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1990-5368>
 19. European Medicines Agency (EMA) [web page] [accessed 3/5/2018]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
 20. European Commission. Public Health - Union Register of Medicinal Products [web page] [accessed 4/5/2018]. Available at: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>
 21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Centro de Información de Medicamentos (CIMA) [web page]. Madrid [accessed 4/5/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
 22. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) Madrid. Botplus [web page] [accessed 4/5/2018]. Available at: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
 23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. *Boletín Oficial del Estado.* n° 126 [24 de mayo de 2010] [web page] [accessed 3/5/2018]. Available at: <http://www.mscbs.gob.es>
 24. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-Based Reimbursement Decisions for Orphan Drugs: A Scoping Review and Decision Framework. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:255-69.
 25. Annemans L, Ayme S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, *et al.* Recommendations from the European working group for value assessment and funding processes in rare diseases (ORPH-VAL). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):50.
 26. Gilbert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Perió R, *et al.* Drug evaluation and decision making in Catalonia: Development and validation of a methodological framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Heal Care.* 2017;1:111-20.
 27. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Leviit RJ, Erickson IJ, Rindress D. Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA). *Med Decis Making.* 2012;32:366-88.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia

Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years

Ariadna Pérez-Ricart, Elvira Gea-Rodríguez, Ana Roca-Montañana, Esperanza Gil-Máñez, Amanda Pérez-Feliu

Servicio de Farmacia, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Principat d'Andorra.

Autor para correspondencia

Ariadna Pérez-Ricart
Hospital Nostra Senyora de Meritxell
Carrer dels Escalls,
AD700, Escaldes-Engordany,
Principat d'Andorra.

Correo electrónico:
aperezr@saas.ad

Recibido el 26 de octubre de 2018;
aceptado el 18 de abril de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11169

Cómo citar este trabajo

Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farm Hosp*. 2019;43(4):128-33.

Resumen

Objetivo: Describir un programa de farmacovigilancia llevado a cabo por un servicio de farmacia y analizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas.

Método: Estudio observacional, longitudinal, de nueve años de duración (2008-2016). El programa de farmacovigilancia está liderado por el servicio de farmacia, que realiza farmacovigilancia prospectiva, retrospectiva, intensiva y voluntaria en el paciente hospitalizado y ambulatorio (urgencias, hospital de día, consultas externas y centros sociosanitarios). Las reacciones adversas se incorporan en la historia clínica electrónica del paciente y se añade una alerta que indica su presencia.

Resultados: Se recogieron 2.631 reacciones adversas a medicamentos en 2.436 pacientes (52% varones) con una media [rango] de edad de 63,3 [0-98] años. El 92,8% de las reacciones fueron notificadas por el farmacéutico y el 7,2% por médicos, enfermería y técnicos. El 63,7% se notificaron en hospitalización, el 19,2% en urgencias, el 10,6% en consultas externas, el 6,2% en hospital de día y el 0,3% en radiología. Se observó un incremento de notificación por farmacovigilancia prospectiva e intensiva. Los grupos terapéuticos mayoritariamente implicados fueron: antineoplásicos (21,3%), antibacterianos (12,3%), antitrombóticos (7,7%), analgésicos (6,7%), corticosteroides (5,2%), psicofélicos (5,2%), diuréticos

Abstract

Objective: To describe our pharmacovigilance program and to analyze the reported adverse drug reactions.

Method: Observational longitudinal study conducted from 2008 to 2016. The Pharmacy Department leads the pharmacovigilance program and performs prospective, retrospective, intensive, and spontaneous reporting of inpatients and outpatients (emergencies, day hospital, external consultations, and nursing homes). Each adverse drug reaction is incorporated in the electronic health record of the patient along with an alert.

Results: A total of 2,631 adverse drug reactions were reported in 2,436 patients. Of these patients, 52% were men with a mean age of 63.3 [0-98] years. A total of 92.8% drug events were reported by the pharmacists and 7.2% by doctors, nurses, and technicians. A total of 63.7% were reported in inpatients, 19.2% in emergencies, 10.6% in external consultations, 6.2% in the day hospital, and 0.3% in diagnostic radiology. There was an increase in adverse drug reactions detected by prospective and intensive pharmacovigilance. Principal therapeutic groups involved in adverse drug events were antineoplastic agents (21.3%), antibacterials (12.3%), antithrombotics (7.7%), analgesics (6.7%), corticosteroids (5.2%), psycholeptics (5.2%), diuretics (4.9%),

PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia; Reacción adversa al medicamento;
Monitorización de fármacos; Farmacia hospitalaria;
Efecto adverso por medicamentos;
Sistemas de detección de efectos adversos.

KEYWORDS

Pharmacovigilance; Adverse drug reactions; Drug monitoring;
Hospital pharmacy services; Adverse drug event;
Drug reaction reporting systems.



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.

cos (4,9%), antivirales (4,9%), antiinflamatorios y antirreumáticos (4,2%) e inmunosupresores (3,3%). Las reacciones adversas detectadas afectaron mayoritariamente a la piel y anejos (19,7%) y al tracto gastrointestinal (19,1%). Respecto a su gravedad, el 38,7% fueron leves, el 30,8% graves y el 30,5% moderadas. El 60,9% de los pacientes se recuperaron de las reacciones adversas y el 31,7% se encontraban en proceso de recuperación. Se interrumpió el tratamiento en el 65% de los casos y el 56% de los pacientes recibieron tratamiento específico.

Conclusiones: La incorporación del programa de farmacovigilancia en la rutina diaria del farmacéutico de hospital aporta un valor añadido a la seguridad de la farmacoterapia del paciente.

Introducción

A los medicamentos se les exige eficacia, seguridad y calidad para que puedan ser comercializados y utilizados por la población. Los estudios realizados durante la investigación y el desarrollo de un medicamento proporcionan un buen conocimiento de su eficacia; sin embargo, hay limitaciones para conocer bien su seguridad. Sólo su utilización en la población general y las condiciones de la práctica habitual permiten conocerla con mayor precisión. A este último aspecto se dedica la farmacovigilancia¹, actividad de salud pública que tiene como finalidad la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) o cualquier otro problema relacionado con los fármacos una vez comercializados^{2,3}, para asegurar que la relación beneficio/riesgo es favorable¹.

El objetivo de la farmacovigilancia es detectar tempranamente las RAM e interacciones desconocidas hasta ese momento, registrar el aumento de la frecuencia de una RAM ya conocida e identificar factores de riesgo, comunicar los riesgos y beneficios de los mismos y difundir esta información a la comunidad científica y a la población general para lograr un uso más seguro de los medicamentos⁴.

Una RAM es cualquier respuesta perjudicial e involuntaria a un medicamento que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica⁵. Las RAM son causa de muchas complicaciones que pueden derivar en asistencia a urgencias, hospitalización e incluso la muerte. Se estima que el 5% de todos los ingresos hospitalarios se deben a una RAM, siendo la quinta causa más común de muerte hospitalaria en la Unión Europea, con aproximadamente 197.000 muertes/año y un coste total para la sociedad de 79.000 millones de euros. Por eso, evitarlas debe ser un objetivo prioritario en los protocolos asistenciales⁶.

Actualmente, el Principado de Andorra forma parte del Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷. Además, el Hospital Nostra Senyora de Meritxell (HNSM) dispone desde el año 2004 de un programa de farmacovigilancia que facilita la detección, registro y notificación de las RAM producidas en el hospital.

El objetivo de este artículo es describir el programa de farmacovigilancia del HNSM, que se encuentra integrado en la actividad diaria del farmacéutico hospitalario, y analizar las sospechas de RAM recogidas durante 9 años que se utilizaron para establecer programas de seguridad específicos.

Métodos

El HNSM es un hospital de agudos, el único hospital del Principado de Andorra, que da cobertura a 78.264 habitantes, según datos de 2016⁸. Anualmente, se realizan una media de 6.800 ingresos hospitalarios, 37.700 visitas en urgencias, 1.600 sesiones de quimioterapia intravenosa y 3.400 dispensaciones de medicamentos a pacientes externos.

El programa de farmacovigilancia está liderado por el servicio de farmacia, que lo integra como un elemento más de la actividad diaria, realizando farmacovigilancia voluntaria, prospectiva, retrospectiva e intensiva^{9,10}.

La farmacovigilancia voluntaria implica la notificación espontánea de RAM por parte del personal sanitario. La farmacovigilancia prospectiva consiste en la detección de RAM mediante la historia clínica electrónica (HCE) y la prescripción electrónica asistida (PEA), tanto en pacientes hos-

pitizados (unidad de cuidados intensivos, pediatría, ginecología, cirugía general y traumatológica, medicina interna y psiquiatría) como en el centro sociosanitario adscrito al hospital. La farmacovigilancia retrospectiva supone la identificación de las RAM a través de la revisión de las HCE al alta mediante el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), y la farmacovigilancia intensiva consiste en la detección proactiva de las RAM en las áreas de urgencias, consultas externas y hospital de día, incluyendo oncología. Además, se encuentran establecidos programas específicos, como la detección de RAM en la administración de inmunoglobulinas intravenosas y de medios de contraste en la unidad de radiodiagnóstico.

Conclusiones: The incorporation of the pharmacovigilance program within the daily routine of the hospital pharmacist provides added value to the safety and pharmacotherapy of the patient.

pitalizados (unidad de cuidados intensivos, pediatría, ginecología, cirugía general y traumatológica, medicina interna y psiquiatría) como en el centro sociosanitario adscrito al hospital. La farmacovigilancia retrospectiva supone la identificación de las RAM a través de la revisión de las HCE al alta mediante el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), y la farmacovigilancia intensiva consiste en la detección proactiva de las RAM en las áreas de urgencias, consultas externas y hospital de día, incluyendo oncología. Además, se encuentran establecidos programas específicos, como la detección de RAM en la administración de inmunoglobulinas intravenosas y de medios de contraste en la unidad de radiodiagnóstico.

Las sospechas de RAM en los métodos de tipo prospectivo, retrospectivo e intensivo se detectan mediante la utilización de un listado de señales de alerta (Anexo 1) que recoge diagnósticos, prescripción de ciertos medicamentos/antídotos o situaciones clínicas, como es la suspensión brusca de un medicamento activo, asociados con posibles daños por medicamentos. Para el registro de las notificaciones se utiliza una tarjeta amarilla propia y específica del servicio de farmacia. Posteriormente, la notificación de RAM se introduce como documento en la HCE del paciente en formato PDF, permitiendo que pueda ser consultada en todos sus ingresos. A cada paciente con RAM incorporada se le añade una alerta que indica su presencia antes de entrar dentro de la HCE⁷. Las RAM se registran en una base de datos propia. Finalmente, cada año se realizan sesiones generales de seguridad farmacológica y de farmacovigilancia para reforzar los conceptos sobre las RAM. Todas las notificaciones se remiten al Sistema Nacional de Farmacovigilancia Andorrana.

El estudio que se presenta es de carácter observacional, longitudinal y está aprobado por el comité ético del HNSM, en el que se analizan las sospechas de RAM notificadas durante los años 2008 a 2016 en el programa de farmacovigilancia del HNSM.

Los datos recogidos fueron los consignados en la tarjeta amarilla: fecha de notificación, sistema de notificación, personal notificador (farmacéutico, médico, enfermería, técnicos), datos biodemográficos del paciente, servicio clínico del ingreso y médico responsable, fecha de la RAM, medicamento/s sospechoso/s y grupo/s terapéutico/s, manifestación clínica y órganos afectados, actuación ante la RAM, necesidad o no de tratamiento farmacológico, gravedad, causalidad y desenlace. Dispone de un campo de observaciones adicionales para datos analíticos, alergias conocidas, factores de riesgo o exposición previa al medicamento.

El método de detección se clasificó en voluntario, intensivo, prospectivo y retrospectivo. Los medicamentos sospechosos y los grupos terapéuticos a los que pertenecían se clasificaron con la Clasificación Anatómico-Clínica¹¹, y las manifestaciones clínicas y órganos afectados con la clasificación System and Organ Class¹². La gravedad de las RAM fue clasificada en leve, moderada y grave, considerando grave la definición de la OMS¹³. La causalidad se estableció mediante el algoritmo de Karch-Lasagna¹⁴, agrupada en probable (definida y probable), no probable y dudosa. El desenlace de la RAM se clasificó como: paciente recuperado, en recuperación, recuperado con secuelas y muerte.

Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables recogidas. Para las variables cuantitativas continuas se estimó la media y el rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se realizó una tabla de frecuencias, con frecuencias absolutas y relativas. Para el cálculo de los datos se utilizó el software estadístico G-Stat 2.0.

Resultados

Se analizaron 2.631 RAM en 2.436 pacientes (52% varones) con una media [rango] de edad de 63,3 [0-98] años. En el 7,4% de los pacientes se detectó más de una RAM.

Las RAM fueron notificadas en un 92,8% de los casos por el farmacéutico y en un 7,2% mediante notificación espontánea por personal médico, de enfermería y técnicos. En el 25,9% de las RAM se consideró implicado más de un principio activo. El 63,7% de las RAM se detectaron en pacientes hospitalizados, mientras que el 19,2% fueron detectadas en urgencias, el 10,6% en consultas externas, el 6,2% en el hospital de día y el 0,3% en la unidad de radiodiagnóstico.

Se observó un cambio de tendencia según el método de detección de las RAM desde el año 2008 al 2016. A partir del quinto año, las RAM identificadas mediante CMBD disminuyeron, incrementándose las detectadas mediante farmacovigilancia prospectiva (PEA) o intensiva (Figura 1).

Las RAM se detectaron mayoritariamente en pacientes asignados a medicina interna (50%), oncología (10%), neumología (9%), urgencias (4,4%) y reumatología (2,8%).

El grupo farmacológico implicado con más frecuencia fue el de los antineoplásicos, responsable del 21,3% de las RAM, correspondiendo el 17,4% a tratamientos por vía oral. Determinados principios activos destacaron como responsables de las RAM de su grupo terapéutico (Figura 2), aunque en algunos grupos se observó una gran variabilidad en los principios activos implicados.

Las RAM detectadas afectaron mayoritariamente a la piel y anejos y al sistema gastrointestinal, mientras que las infecciones y las afectaciones musculoesqueléticas fueron las menos notificadas (Figura 3).

El 92,8% de las RAM se consideraron probables, el 6,7% dudosas y el 0,5% no probables. En cuanto a la gravedad, el 38,7% de las RAM fueron leves, el 30,5% moderadas y el 30,8% graves. Por grupos terapéuticos (Tabla 1), se observó cómo los antineoplásicos y los antitrombóticos presentaron principalmente manifestaciones clínicas sanguíneas y causaron un alto porcentaje de reacciones adversas graves. Por otra parte, los antibacterianos y los analgésicos afectaron con más frecuencia a la piel y anejos, y causaron en una mayor proporción reacciones adversas leves. En ambos casos, las RAM llevaron a la interrupción del tratamiento.

La actuación más frecuente fue la interrupción del tratamiento (65%), en el 25,2% de los casos no hubo cambios y en el 9,8% se modificó la dosis. En el 56% de los casos, los pacientes recibieron tratamiento específico adicional.

Mayoritariamente los pacientes se recuperaron de las RAM (60,9%) o se encontraban en recuperación en el momento de la notificación (31,7%). Sólo sufrieron secuelas el 1,8%. El resultado fue desconocido en un 3,7%. En el 1,9% se consideró la RAM causante de la muerte del paciente. Las RAM mortales afectaron a pacientes con 70 [49-97] años. El principal grupo terapéutico implicado fue el de los antineoplásicos (40%).

Los diferentes métodos de detección identificaron RAM graves en un porcentaje similar (retrospectivo CMBD: 34%; prospectivo PEA: 29%; intensivo: 28%; notificación voluntaria 23%). El perfil de RAM detectadas fue diferente para cada método. Por CMBD y por notificación voluntaria se detectaron principalmente RAM por antineoplásicos (17% y 32%) y antibacterianos (12% y 16%). Por vía intensiva, antineoplásicos (48%) y antivirales (18%), mientras que prospectivamente mediante la PEA fueron antibacterianos (17%) y antitrombóticos (12%).

Discusión

El presente estudio muestra los resultados del programa de farmacovigilancia instaurado en nuestro centro, liderado por el servicio de farmacia. Consecuentemente, la gran mayoría de las RAM, casi el 93%, fueron detectadas por el farmacéutico, siendo la participación de otros profesionales aparentemente baja. Sin embargo, la concienciación de la importancia de la notificación de las RAM por parte del colectivo médico contribuye a que incluyan en lenguaje natural las sospechas de RAM en la HCE y los informes de alta, sabiendo que serán recogidas, registradas y notificadas por el farmacéutico hospitalario⁷.

Existe una elevada variabilidad en la incidencia de las RAM, siendo el método de detección uno de los principales factores a considerar. La notificación espontánea se considera el método más eficiente para la identificación

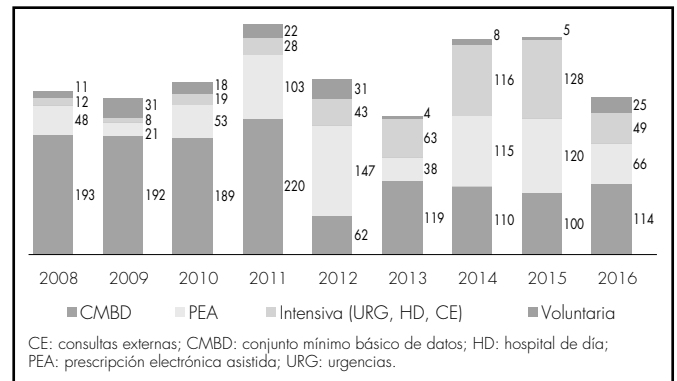


Figura 1. Evolución del número de reacciones adversas a medicamentos detectadas según el método de detección durante los años 2008 a 2016.

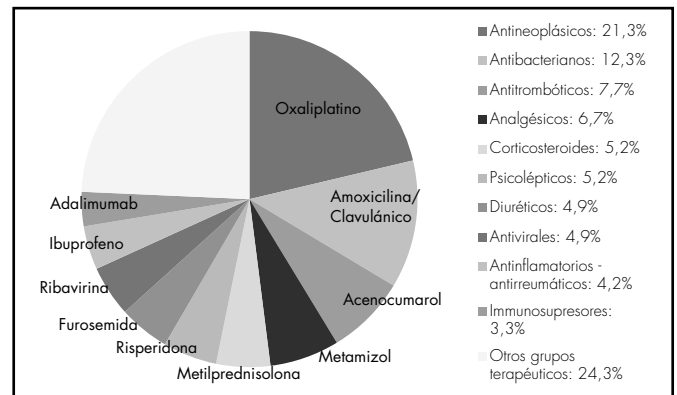


Figura 2. Grupos terapéuticos implicados en las reacciones adversas por medicamentos y principios activos mayoritarios. Para cada grupo terapéutico de la figura se indica el principio activo más frecuente.

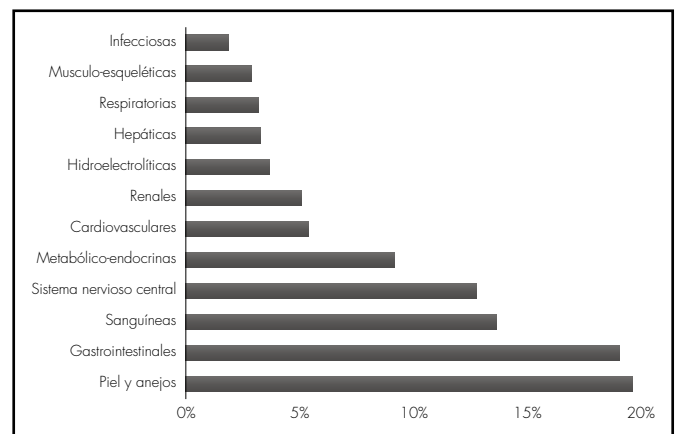


Figura 3. Distribución de las manifestaciones clínicas causadas por las reacciones adversas a medicamentos.

de RAM previamente no conocidas, aunque está asociada a una elevada infranotificación, y sólo el 6-10% de las RAM se detectan por esta vía. La farmacovigilancia retrospectiva permite una revisión sistemática de las HCE, pero está sujeta a la calidad de los datos, filtros y sistemas informáticos utilizados. Por otra parte, la farmacovigilancia prospectiva permite la detección de las RAM en el momento que se producen y puede incluir entrevistas con el paciente o los profesionales sanitarios, incrementando la probabilidad de

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, gravedad y actuación seguida en las reacciones adversas detectadas para los grupos terapéuticos implicados con mayor frecuencia

Grupo terapéutico	Manifestaciones clínicas mayoritarias				Gravedad						Actuación					
	Tipo	n	%	Grave		Moderada		Leve		Interrupción		Sin cambios		Cambio dosis		
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Antineoplásicos n = 737	Sanguíneas	123	25,0	272	36,9	252	34,2	213	28,9	320	43,4	323	43,9	94	12,7	
	GI	114	23,2													
	Piel	99	20,1													
	SNC	39	7,9													
Antibacterianos n = 410	Piel	145	41,4	94	22,9	116	28,3	200	48,8	323	78,8	79	19,3	8	1,9	
	GI	99	28,3													
	Sanguíneas	31	8,9													
	SNC	22	6,3													
Antitrombóticos n = 261	Sanguíneas	149	65,4	122	46,5	74	28,5	65	24,9	217	83,1	21	8,1	23	8,8	
	GI	45	19,7													
	Piel	16	7,0													
	Hepáticas	5	2,2													
Analgésicos n = 224	Piel	66	32,7	51	22,8	58	25,9	115	51,3	172	76,8	29	12,9	23	10,3	
	SNC	55	27,2													
	GI	47	23,3													
	Respiratorias	12	5,9													

GI: tracto gastrointestinal; SNC: sistema nervioso central.

detección y contextualización, requiriendo, sin embargo, elevados recursos de tiempo y de personal entrenado. La farmacovigilancia intensiva comparte ventajas e inconvenientes de la farmacovigilancia prospectiva, pero de manera más acusada, e implica una búsqueda específica de RAM¹⁵.

En nuestro centro se combina más de un método de detección de RAM para maximizar su identificación, como en el 55,2% de los estudios¹⁶. En su metaanálisis, Martins *et al.*¹⁵ estimaron que la farmacovigilancia prospectiva fue el método más útil, detectando el 4,7-57,3% de las RAM en los diferentes estudios, seguida de la retrospectiva (1,7-5,6%) y de la intensiva (1,6-4,4%)¹⁵. En nuestro estudio, la mitad de las RAM se detectaron por farmacovigilancia retrospectiva, aunque perdió fuerza a partir de 2012 paralelamente a un incremento de la farmacovigilancia prospectiva e intensiva. Esto podría deberse a una mayor implicación, sensibilidad y experiencia de los farmacéuticos en la detección de RAM, que fueron capaces de incorporar esta actividad en su rutina diaria, tal y como recomienda la OMS¹⁷.

A diferencia de la gran mayoría de los estudios de farmacovigilancia^{15,16}, en nuestro caso se incluyen datos de todas las áreas del hospital, las producidas durante el ingreso hospitalario, antes de la hospitalización, consultas externas y hospital de día, al ser un programa global del hospital enmarcado dentro de la política de seguridad del paciente. En áreas específicas, como consultas externas y hospital de día, las RAM correspondieron a fármacos biológicos, antirretrovirales, antineoplásicos orales e intravenosos, antivirales e inmunoglobulinas, fármacos con capacidad de producir RAM graves y, muchas veces, fármacos novedosos, en los que la farmacovigilancia cobra especial importancia¹⁷. Asimismo, la farmacovigilancia intensiva por el farmacéutico de hospital en urgencias ofrece una oportunidad en la detección de RAM comunitarias que requieren asistencia hospitalaria.

En este estudio, el 50% de las RAM detectadas correspondieron a pacientes asignados en medicina interna. Miguel *et al.*¹⁸ observaron diferencias significativas en la detección de RAM en función del servicio médico, analizando RAM de medicina, cirugía, unidad de cuidados intensivos, pediatría y obstetricia¹⁸. La edad, el número y tipo de fármacos prescritos, las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad y la duración de la estancia hospitalaria también son factores de riesgo para desarrollar RAM. Así, con cada fármaco adicional, el riesgo de padecer una RAM se multiplica por 1,1 (95% intervalo de confianza 1,06-1,14), por interacciones fármaco-fármaco y efectos aditivos¹⁹. Estos datos explicarían nuestros resultados, ya que en unidades médicas es más frecuente el ingreso de pacientes con edad avanzada y, presumiblemente, con más comorbilidades y polimedicados. Además, la estancia media suele ser más larga que en unidades quirúrgicas.

Los principales grupos terapéuticos responsables de RAM fueron, por orden de frecuencia, los antineoplásicos, antiinfecciosos, antitrombóticos,

analgésicos, corticosteroides sistémicos y psiclépticos. Existe una elevada variabilidad entre los estudios, pero se estima que antibióticos, anticoagulantes, digoxina, diuréticos, agentes hipoglucemiantes y antiinflamatorios no esteroideos son responsables del 60-70% de las RAM^{20,21}. En aquellos estudios que los incorporan, los agentes antineoplásicos se encuentran entre los tres o cinco grupos de fármacos que causan RAM⁶. Esta disparidad podría atribuirse al ámbito en que se realizó el estudio y los métodos de detección utilizados, la política de medicamentos de cada hospital y la experiencia del personal. También se observó que no todos los medicamentos contribuyen por igual en las RAM en sus respectivos grupos terapéuticos. Por ejemplo, acenocumarol, metamizol y metilprednisolona fueron responsables de más del 40% de las RAM de sus grupos. Estos datos ayudan a focalizar sobre qué fármacos establecer especial vigilancia en nuestro entorno.

Los órganos más afectados por las RAM fueron la piel y anejos y el tracto gastrointestinal, así como las alteraciones sanguíneas y del sistema nervioso central. En la literatura especializada existe disparidad de hallazgos, siendo el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central los más frecuentes, juntamente con las RAM cutáneas. Las RAM cutáneas son las más fáciles y rápidas de detectar tanto por los pacientes como por el personal sanitario por sus manifestaciones, así como las que afectan al tracto gastrointestinal²². En general, la detección de la RAM depende de la experiencia del personal sanitario, ya que éstas pueden manifestarse de manera insidiosa y ser fácilmente confundidas por manifestaciones clínicas de la propia enfermedad¹⁶.

Es importante destacar el elevado porcentaje de RAM graves notificadas. En un estudio previo del mismo centro durante 2004-2007, el 50% de las RAM fueron leves, el 28% graves y el 24% moderadas¹⁰. En el período 2008-2016, más amplio, la proporción de leves, graves y moderadas fue muy parecido, del 38,7%, 30,8% y 30,5%, respectivamente, denotando un especial énfasis y priorización en la comunicación de las RAM graves. Además, más de la mitad de las RAM recibieron tratamiento específico adicional, lo que podría estar relacionado con el incremento de detección de RAM graves.

Se observó un diferente patrón en las RAM de los cuatro grupos terapéuticos mayoritarios. Los antineoplásicos y los antitrombóticos, considerados de riesgo, son causantes de RAM mayoritariamente graves y relacionadas con su mecanismo de acción, razón por la cual, la medida terapéutica inmediata es la interrupción del tratamiento. Por otro lado, los antibacterianos y los analgésicos causaron un mayor porcentaje de RAM inesperadas, moderadas y leves, que afectaron a la piel y anejos. No obstante, la actuación en estas RAM fue igualmente la suspensión del tratamiento, posiblemente por disponer de un mayor arsenal terapéutico alternativo o por

tratarse de alergias. Finalmente, se observó un 1,9% de muertes, causadas en el 40% de los casos por antineoplásicos. En estas situaciones hay que considerar la complejidad de determinar el grado de implicación directa del medicamento versus la enfermedad subyacente.

Este estudio presenta como limitaciones que no analiza factores relacionados con el desarrollo y duración de la RAM, como el número y el tipo de medicamentos concomitantes, el número de comorbilidades de los pacientes y la estancia hospitalaria. Tampoco determina la presencia de asociaciones entre los factores de riesgo y las RAM detectadas. Por otro lado, es difícil evaluar la incidencia global, dado que se analizan conjuntamente los resultados en diferentes áreas. Sin embargo, se analizan factores poco conocidos, como la actuación ante la RAM, el porcentaje de RAM tratadas, la implicación de más de un principio activo y los resultados por grupo terapéutico.

En resumen, el análisis de las RAM detectadas permite tener un conocimiento más exhaustivo de la seguridad del medicamento en nuestro entorno. Estos nueve años nos han mostrado que la incorporación del programa de farmacovigilancia en la rutina diaria del farmacéutico de hospital aporta un valor añadido en la seguridad y en la farmacoterapia del paciente.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todos los profesionales sanitarios del Hospital Nostra Senyora de Meritxell que han participado y/o participan activamente en el programa de Farmacovigilancia, especialmente a la Dra. Guitart y a la Sra. Llach.

Bibliografía

1. Montpart E, Martín MP. El sistema español de farmacovigilancia. *Offarm*. 2003;22(2):120-8.
2. Esteban C, Gil A, Ibáñez C. 25 años de farmacovigilancia en Madrid. *Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín RAM*. 2017;24(1):1-8.
3. World Health Organization. Pharmacovigilance [página Web] [consultado 1/1/2018]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
4. Vasen W, Florentino RML. Farmacovigilancia: una herramienta poco utilizada. *Medicina* (Buenos Aires). 2006;66:257-62.
5. World Health Organization. Formulario modelo de la OMS 2004 [página Web] [consultado 1/1/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
6. European Commission. Memo/08/782. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines [monografía en Internet] [consultado 1/2/2018]. Disponible en: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_es.htm?locale=EN
7. Pérez-Ricart A, Gea Rodríguez E, Gil Máñez E, Pérez-Feliu A, Roca Montañana A, Pascual Martínez O. Implicación del farmacéutico de hospital en la farmacovigilancia. *El Farmacéutico Hospitalario*. 2017;211:10-4.
8. Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Memòria Hospital Nostra Senyora de Meritxell [monografía en Internet] [consultado 1/1/2018]. Disponible en: www.saas.ad
9. Pérez-Ricart A, Roca Montañana A, Gil Máñez E, Pascual Martínez O, Pérez-Feliu A, Gea Rodríguez E. Integración de la farmacovigilancia en un servicio de farmacia: nueve años de experiencia. En: Libro de comunicaciones. 62 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid: 2017 [monografía en Internet] [consultado 1/1/2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/62congreso/ing/libro-comunicaciones-62-congreso-sefh.pdf>
10. Nadal Llover M, Gea Rodríguez E, Gil Máñez E, García Fernández M, Barral Viñals N. Cuatro años de experiencia del servicio de farmacia como responsable del servicio de farmacovigilancia. *Farm Hosp*. 2008;32[Espec Congr]:217-8.
11. World Health Organization. ATC/DDD Index 2019 [página Web] [consultado 1/4/2019]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
12. World Health Organization. The WHO Adverse Reaction Terminology--WHO-ART [página Web] [consultado 1/4/2019]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/>
13. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la Seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMCHWO, 2001 [monografía en Internet] [consultado 1/4/2019]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf
14. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. *JAMA*. 1975;234:1236-9.
15. Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:609-21.
16. Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25(Supl 3):S360-72.
17. World Health Organization. Quality Assurance and Safety of Medicines Team. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: World Health Organization; 2002 [monografía en Internet] [consultado 1/4/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/67378>
18. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Costa A. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1139-54.
19. Berihum D, Yenet W, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethioph J Health Sci*. 2013;23(1):39-48.
20. Walsh D, Lava A, Cushen A-M, Williams D. Adverse drug reactions as a cause of admission to a Dublin-based university teaching hospital. *Ir J Med Sci*. 2015;184:441-7.
21. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier*. 2002;1-14.
22. Doshi MS, Patel PP, Shan SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalised patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):308-13.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

"Integración de la farmacovigilancia en un servicio de farmacia: nueve años de experiencia": 62.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid, 18-21 de octubre de 2017.

Aportación a la literatura científica

Existen contadas unidades activas de farmacovigilancia en los servicios de farmacia hospitalarios españoles. Además, la mayoría de la bibliografía constituye estudios específicos de estimación de reacciones adversas en diferentes contextos y en períodos acotados en el tiempo. Nuestro programa de farmacovigilancia permite aportar un valor añadido a la seguridad del paciente, ya que se encuentra integrado en el trabajo diario de los farmacéuticos hospitalarios de manera continuada y exhaustiva en todos sus ámbitos de actuación, lo que permite analizar las reacciones adversas globalmente o por variables seleccionadas de interés. Conocer los medicamentos mayormente implicados en las reacciones adversas permite establecer programas de seguridad específicos, tanto hospitalarios como en la población general.

Este programa de farmacovigilancia, por la magnitud y diversidad de los datos recogidos por el farmacéutico de hospital, representa una innovación en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

Anexo I. Señales de alerta utilizadas para la detección de reacciones adversas a medicamentos

Suspensiones alertantes	
Suspensión inesperada de un tratamiento activo	
Prescripciones alertantes	
Antídotos	Loperamida
Antieméticos	Perfusión intravenosa continua de omeprazol (80 mg/12 h)
Antihistamínicos	Resinas de intercambio de potasio
Biperideno	Suplementos electrolíticos
Corticosteroides	Vancomicina oral
Diagnósticos alertantes	
Trastornos gastrointestinales	
Diarrea	Hemorragia digestiva
Disconfort abdominal	Náuseas
Epigastralgia	Pancreatitis
Estomatitis	Rectorragia
Estreñimiento	Vómitos
Gastritis	
Trastornos sanguíneos	
Anemia	Neutropenia
Hemorragias u hematomas	Pancitopenia
Hiperdescoagulación	Trombocitopenia
Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso	
Acúfeno	Lipotimia
Alteraciones extrapiramidales	Mareo
Alucinaciones	Midriasis
Astenia	Parestesias
Ataxia	Pérdida de visión
Bradipsiquia	Psicosis en pacientes con corticosteroides
Caída	Sabor metálico
Cefalea	Síndrome confusional
Desorientación	Síndrome neuroléptico maligno
Desvanecimiento	Síndrome serotoninérgico
Disartria	Somnolencia
Disminución del nivel de consciencia	<i>Tinnitus</i>
Hipoacusia	Temblores
Inestabilidad de la marcha	Visión borrosa
Trastornos de la piel y anejos	
Anafilaxia	Prurito
Alergia	Picor
Angioedema	<i>Rash</i>
Astenia	Reacciones en el lugar de inyección
Eritema	Rubor facial
Eritrodistesia palmo-plantar	Síndrome Stevens-Johnson
Erupción cutánea	Toxicodermia
Exantema	Urticaria
Lipodistrofia	

Diagnósticos alertantes (cont.)	
Trastornos cardiovasculares	
Bradicardia	Prolongación del intervalo QT
Hipotensión	Taquicardia
Trastornos respiratorios	
Neumonitis	Tos en paciente con IECA
Taquipnea en paciente con antineoplásicos	Tromboembolismo pulmonar en mujer joven
Trastornos renales	
Insuficiencia renal	Vasculitis
Nefritis	
Trastornos metabólicoendocrinos	
Acidosis metabólica	Hiperglucemia
Elevación de la prolactina	Hipoglucemia
Ginecomastia	
Trastornos musculoesqueléticos	
Distonía	Miopatía
Dolor muscular	Rabdomiólisis
Infecciones	
Candidiasis oral	Infección por <i>Clostridium difficile</i> / colitis pseudomembranosa
Fiebre en paciente con antineoplásicos o vacunas	
Trastornos hepáticos	
Alteración de la función hepática	Ictericia
Citólisis	Incremento de la bilirrubina
Colestasis	Incremento de las transaminasas
Hepatitis	
Trastornos hidroelectrolíticos	
Hiperpotasemia	Hipomagnesemia
Hipocalcemia	Hiponatremia
Hipofosfatemia	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years

Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia

Ariadna Pérez-Ricart, Elvira Gea-Rodríguez, Ana Roca-Montañana, Esperanza Gil-Máñez, Amanda Pérez-Feliu

Pharmacy Department, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Principality of Andorra

Author of correspondence

Ariadna Pérez-Ricart
Hospital Nostra Senyora de Meritxell
Carrer dels Escalls,
AD700, Escaldes-Engordany,
Principat d'Andorra.

Email:
aperezr@saas.ad

Received 26 October 2018;
Accepted 18 April 2019.
DOI: 10.7399/fh.11169

How to cite this paper

Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years. *Farm Hosp*. 2019;43(4):128-33.

Abstract

Objective: To describe our pharmacovigilance program and to analyze the reported adverse drug reactions.

Method: Observational longitudinal study conducted from 2008 to 2016. The Pharmacy Department leads the pharmacovigilance program and performs prospective, retrospective, intensive, and spontaneous reporting of inpatients and outpatients (emergencies, day hospital, external consultations, and nursing homes). Each adverse drug reaction is incorporated in the electronic health record of the patient along with an alert.

Results: A total of 2,631 adverse drug reactions were reported in 2,436 patients. Of these patients, 52% were men with a mean age of 63.3 [0-98] years. A total of 92.8% drug events were reported by the pharmacists and 7.2% by doctors, nurses, and technicians. A total of 63.7% were reported in inpatients, 19.2% in emergencies, 10.6% in external consultations, 6.2% in the day hospital, and 0.3% in diagnostic radiology. There was an increase in adverse drug reactions detected by prospective and intensive pharmacovigilance. Principal therapeutic groups involved in adverse drug events were antineoplastic agents (21.3%), antibacterials (12.3%), antithrombotics (7.7%), analgesics (6.7%), corticosteroids (5.2%), psycholeptics (5.2%), diuretics (4.9%),

Resumen

Objetivo: Describir un programa de farmacovigilancia llevado a cabo por un servicio de farmacia y analizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos recogidas.

Método: Estudio observacional, longitudinal, de nueve años de duración (2008-2016). El programa de farmacovigilancia está liderado por el servicio de farmacia, que realiza farmacovigilancia prospectiva, retrospectiva, intensiva y voluntaria en el paciente hospitalizado y ambulatorio (urgencias, hospital de día, consultas externas y centros sociosanitarios). Las reacciones adversas se incorporan en la historia clínica electrónica del paciente y se añade una alerta que indica su presencia.

Resultados: Se recogieron 2.631 reacciones adversas a medicamentos en 2.436 pacientes (52% varones) con una media [rango] de edad de 63,3 [0-98] años. El 92,8% de las reacciones fueron notificadas por el farmacéutico y el 7,2% por médicos, enfermería y técnicos. El 63,7% se notificaron en hospitalización, el 19,2% en urgencias, el 10,6% en consultas externas, el 6,2% en hospital de día y el 0,3% en radiología. Se observó un incremento de notificación por farmacovigilancia prospectiva e intensiva. Los grupos terapéuticos mayoritariamente implicados fueron: antineoplásicos (21,3%), antibacterianos (12,3%), antiitrombóticos (7,7%), analgésicos (6,7%), corticosteroides (5,2%), psiclépticos (5,2%), diuréticos

KEYWORDS

Pharmacovigilance; Adverse drug reactions; Drug monitoring; Hospital pharmacy services; Adverse drug event; Drug reaction reporting systems.

PALABRAS CLAVE

Farmacovigilancia; Reacción adversa al medicamento; Monitorización de fármacos; Farmacia hospitalaria; Efecto adverso por medicamentos; Sistemas de detección de efectos adversos.



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

antivirals (4.9%), antiinflammatories and antirheumatics (4.2%), and immunosuppressants (3.3%). Adverse drug reactions mainly affected the skin and appendages (19.7%) and gastrointestinal tract (19.1%). Adverse drug reactions were mild (38.7%), severe (30.8%), and moderate (30.5%). In total, 60.9% of patients recovered from drug events and 31.7% were in recovery. The most frequent response was treatment interruption in 65% of cases and the patients received additional specific treatment in 56% of cases.

Conclusions: The incorporation of the pharmacovigilance program within the daily routine of the hospital pharmacist provides added value to the safety and pharmacotherapy of the patient.

Introduction

Medicines must be efficacious, safe, and of sufficient quality such that they can be marketed and used by patients. Studies conducted during the research and development of a drug provide reliable information on its efficacy; however, information on its safety may be less reliable. Such detailed information can only be acquired via its use in the general population under conditions of standard practice. The practice of pharmacovigilance¹ is dedicated to this aspect, and is a public health activity whose purpose is to identify, quantify, assess, and prevent adverse drug reactions (ADR) or any other drug-associated problem once a drug has been marketed^{2,3} in order to ensure a favourable risk/benefit ratio¹.

The objective of pharmacovigilance is to detect early ADRs and previously unknown interactions, detect increases in the frequency of an already known ADR, identify risk factors, report drug risks and benefits, and disseminate this information to the scientific community and the general population with the ultimate aim making the use of medicines safer⁴.

An ADR is any harmful and unintended response to a drug, which occurs at a dose normally used in humans for prophylaxis, diagnosis, or therapy, or to modify a physiological function⁵. ADRs are the cause of many complications that can lead to emergency care, hospitalization, and even death. It is estimated that 5% of all hospital admissions are due to ADRs. They are the fifth most common cause of hospital death in the European Union, with approximately 197,000 deaths and entailing a total cost to society of €79 billion. Therefore, their avoidance should be a priority objective in care protocols⁶.

Currently, the Principality of Andorra is part of the International Pharmaceutical Surveillance Program of the World Health Organization (WHO)⁷. In addition, since 2004, the Nostra Senyora Meritxell Hospital (HNSM) has implemented a pharmacovigilance program that makes it easier to detect, record and report in-hospital ADRs.

The objective of this article was to describe the HNSM pharmacovigilance program, which is integrated in the daily routine of the hospital pharmacist, and to analyze the suspected ADRs collected over the 9 years that were used to establish specific safety programs.

Methods

The HNSM is an acute care hospital and the only hospital in the Principality of Andorra. According to 2016 data, it is responsible for 78,264 inhabitants⁸. Each year it has an average of 6,800 hospital admissions, 37,700 visits to the emergency room, 1,600 intravenous chemotherapy sessions, and 3,400 drug dispensations to outpatients.

The pharmacy service leads the pharmacovigilance program, which comprises voluntary, prospective, retrospective, and intensive pharmacovigilance, as another part of its daily activity^{9,10}.

Voluntary pharmacovigilance is the spontaneous reporting of ADRs by health personnel. Prospective pharmacovigilance is the detection of ADRs using the electronic medical record (EMR) and computer-assisted prescription (CAP) in hospitalized patients (intensive care unit, pediatrics, gynaecology, general and trauma surgery, internal medicine, and psychiatry) and the nursing home attached to the hospital. Retrospective pharmacovigilance is the identification of ADRs by reviewing the EMRs at discharge using the minimum basic data set (MBDS). Intensive pharmacovigilance is the proactive detection of ADRs in emergency departments, outpatient clinics, and day hospitals, including the oncology hospital day. In addition, specific programs have been established, such as the detection of ADRs during the

administration of intravenous immunoglobulins and contrast media in the radiodiagnosis department.

cos (4,9%), antivirales (4,9%), antiinflamatorios y antirreumáticos (4,2%) e inmunosupresores (3,3%). Las reacciones adversas detectadas afectaron mayoritariamente a la piel y anejos (19,7%) y al tracto gastrointestinal (19,1%). Respecto a su gravedad, el 38,7% fueron leves, el 30,8% graves y el 30,5% moderadas. El 60,9% de los pacientes se recuperaron de las reacciones adversas y el 31,7% se encontraban en proceso de recuperación. Se interrumpió el tratamiento en el 65% de los casos y el 56% de los pacientes recibieron tratamiento específico.

Conclusiones: La incorporación del programa de farmacovigilancia en la rutina diaria del farmacéutico de hospital aporta un valor añadido a la seguridad de la farmacoterapia del paciente.

administration of intravenous immunoglobulins and contrast media in the radiodiagnosis department.

Prospective, retrospective, and intensive methods can be used to detect suspected ADRs using a list of warning signs (Annex 1) associated with possible drug damage, which includes diagnoses, the prescription of certain medications/antidotes, or clinical situations, such as the sudden interruption of an active medication. A yellow card specific to the pharmacy service is used to record ADR reports. Subsequently, the reported ADR is entered as a document in the patient's EMR in PDF format, making it available for consultation each time the patient is admitted. Each ADR is incorporated in the patient's EMR along with an alert⁷. The ADRs are recorded in a purpose-built database. Finally, annual general pharmacological safety and pharmacovigilance refresher sessions are held on the concepts of ADR. All reports are sent to the Andorran National Pharmacovigilance System.

This study was an observational longitudinal study that was approved by the HNSM ethics committee. The study analyzed suspected ADRs reported by the HNSM pharmacovigilance program during the period 2008 to 2016.

The data collected were obtained from the yellow card: date reported, reporting system, reporting staff (pharmacist, doctor, nurse, technicians), the patient's biodemographic data, clinical service at admission and responsible physician, date of the ADR, suspected medication/s and therapeutic group/s, clinical manifestation and affected organs, action taken concerning the ADR, need or otherwise for pharmacological treatment, severity, causality, and outcome. The card includes a field for additional observations related to analytical data, known allergies, risk factors, or previous exposure to the drug.

The detection method was classified as voluntary, intensive, prospective, and retrospective. The suspect drugs and the therapeutic groups to which they belong were classified using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system¹¹, and the clinical manifestations and organs affected were classified using the system/organ classes of the WHO-adverse reaction terminology system¹². Adverse drug reactions were classified as mild, moderate, or severe, where severe was defined using the WHO criteria¹³. The Karch-Lasagna algorithm¹⁴ was used to establish causality, grouping ADRs into probable (defined and probable), doubtful, and unlikely. The outcome of the ADR was classified as recovered patient, in recovery, recovered with sequelae, and death.

Statistical data analysis

We conducted a descriptive statistical analysis of all the variables collected. Continuous quantitative variables are expressed as means and interquartile range. Qualitative variables are expressed as absolute and relative frequencies. All data were analysed using the G-Stat 2.0 statistical software package.

Results

We analyzed 2,631 ADRs in 2,436 patients (52% men) with a mean age of 63.3 [0-98] years. More than one ADR was detected in 7.4% of the patients.

The ADRs were reported by the pharmacist in 92.8% of cases and spontaneously reported by medical, nursing, and technical staff in 7.2% of cases. More than one active ingredient was considered to be involved in 25.9%

of the ADRs. In total, 63.7% of ADRs were detected in hospitalized patients, 19.2% in the emergency department, 10.6% in outpatient clinics, 6.2% in the day hospital, and 0.3% in the radiodiagnosis department.

Between 2008 and 2016, there was a change in the ADR detection method. From the fifth year onward, there was a decrease in ADRs identified using the MBDS and an increase in those detected by prospective (CAP) or intensive pharmacovigilance (Figure 1).

The majority of ADRs were detected in patients admitted to internal medicine (50%), oncology (10%), pneumology (9%), emergencies (4.4%), and rheumatology (2.8%).

The pharmacological group most frequently involved was antineoplastics (responsible for 21.3% of ADRs) of which 17.4% were oral antineoplastics. Specific active principles stood out as responsible for the ADRs in their therapeutic group (Figure 2), although in some groups great variability was observed in the active principles involved.

The majority of the ADRs reported affected the skin and appendages and the gastrointestinal tract, whereas the least reported were ADRs leading to infections and musculoskeletal disorders (Figure 3).

Of the ADRs, 92.8% were considered probable, 6.7% doubtful, and 0.5% unlikely. Regarding severity, 38.7% of ADRs were mild, 30.5% were moderate, and 30.8% were severe. Within the therapeutic groups (Table 1), antineoplastics and antithrombotics mainly caused clinical blood abnormalities and caused a high percentage of the severe adverse reactions. On the other hand, antibacterials and analgesics more frequently affected the skin and appendages and caused more mild adverse reactions. In both cases, the ADRs led to treatment interruption.

The most frequent response was treatment interruption (65%), followed by no change (25.2%), and dose modification (9.8%). The patients received additional specific treatment in 56% of cases.

Most of the patients recovered from the ADR (60.9%) or were in recovery at the time of reporting (31.7%). Only 1.8% experienced sequelae. The result was unknown in 3.7% of cases. The ADR was considered to be the cause of death in 1.9% of cases. The mean age of patients with fatal ADRs was 70 [49-97] years. Antineoplastics (40%) were the main therapeutic group involved in mortal ADRs.

The different detection methods identified severe ADRs in similar percentages (retrospective MBDS: 34%; prospective CAP: 29%; intensive: 28%; voluntary reporting 23%). The profiles of the detected ADRs were different under each method. The ADRs detected by MBDS and voluntary reporting were mainly caused by antineoplastic agents (17% and 32%, respectively) and antibacterial agents (12% and 16%, respectively). The ADRs detected by intensive pharmacovigilance were mainly caused by antineoplastics (48%) and antivirals (18%), whereas those detected by prospective pharmacovigilance using CAP were mainly caused by antibacterials (17%) and antithrombotics (12%).

Discussion

This study presents the results of the pharmacovigilance program established in our hospital and led by the pharmacy service. Consequently, the pharmacist detected the great majority of the ADRs (around 93%), whereas the other clinical staff contributed less to their detection. However, awareness within medical community of the relevance of reporting ADRs contributes to the inclusion of suspected ADRs in the EMR and discharge reports in natural language, in the knowledge that that they will be collected, recorded, and reported by the hospital pharmacist⁷.

The incidence of ADRs is subject to great variability, and one of the main factors to be considered is the detection method. Spontaneous reporting is considered to be the most efficient method to identify previously unknown ADRs, although it is associated with a high level of under-reporting and only 6% to 10% of ADRs are detected in this way. Retrospective pharmacovigilance involves the systematic review of the EHR, but is affected by the quality of the data introduced, filters, and computer systems used. On the other hand, prospective pharmacovigilance detects ADRs when they occur and may include interviews with the patient or health staff, thereby increasing the probability of detection and contextualization, although this method is demanding in terms of time and trained staff. The advantages and disadvantages of prospective pharmacovigilance are shared by intensive pharmacovigilance, but this method is even more demanding than the former method and involves a specific search for ADRs¹⁵.

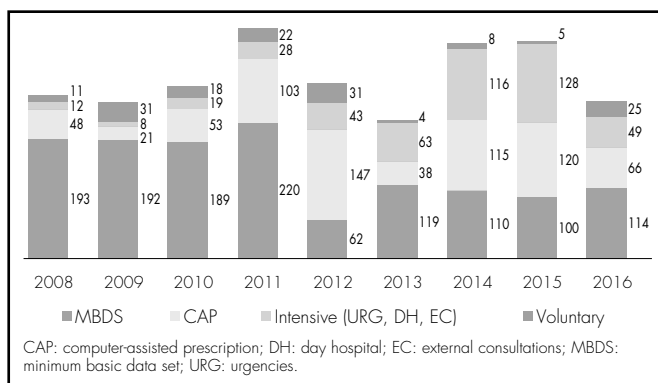


Figure 1. Evolution of the number of adverse drug reactions by detection method: 2008 to 2016.

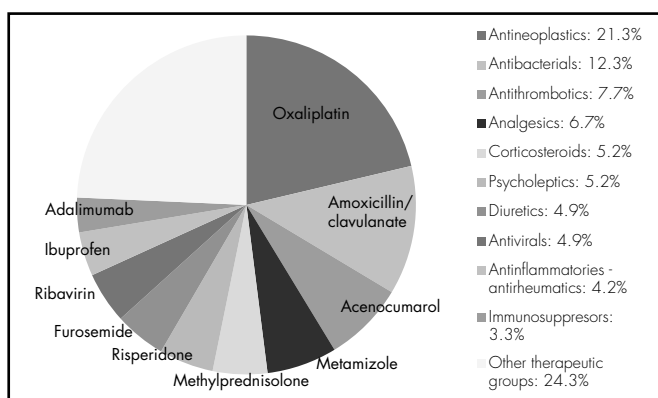


Figure 2. Therapeutic groups involved in adverse reactions due to drugs and main active ingredients. The most frequent active ingredient is indicated for each therapeutic group.

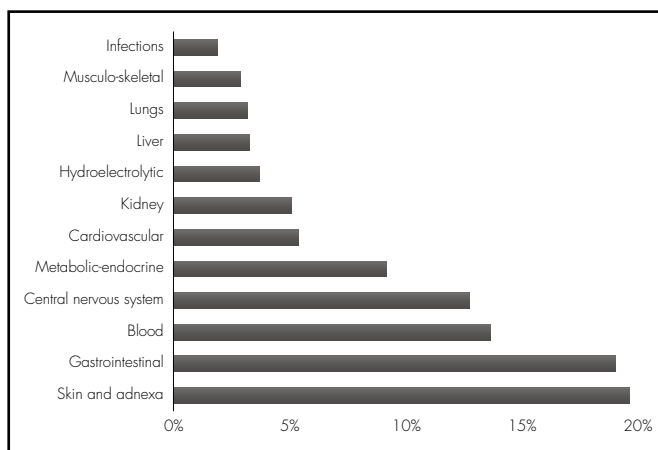


Figure 3. Distribution of clinical manifestations caused by adverse drug reactions.

In our hospital, we use a combination of methods to maximise the detection of ADRs, which is the same approach as that applied in 55.2% of the studies dedicated to this issue¹⁶. In their metaanalysis, Martins *et al.*¹⁵ suggested that prospective pharmacovigilance was the most useful method, detecting 4.7% to 57.3% of ADRs in the different studies, followed by retrospective pharmacovigilance (1.7-5.6%) and intensive pharmacovigilance (1.6-4.4%)¹⁵. In this study, half of the ADRs were detected by retrospective pharmacovigilance although, as of 2012, this method became less

Table 1. Clinical manifestations, severity, and action followed according to therapeutic group most frequently involved in adverse reactions detected

Therapeutic group	Main clinical manifestations			Severity						Action					
	Type	n	%	Severe		Moderate		Mild		Interruption		Without Change		Change dose	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Antineoplastics n = 737	Blood	123	25.0	272	36.9	252	34.2	213	28.9	320	43.4	323	43.9	94	12.7
	GI	114	23.2												
	Skin	99	20.1												
	CNS	39	7.9												
Antibacterials n = 410	Skin	145	41.4	94	22.9	116	28.3	200	48.8	323	78.8	79	19.3	8	1.9
	GI	99	28.3												
	Blood	31	8.9												
	CNS	22	6.3												
Antithrombotics n = 261	Blood	149	65.4	122	46.5	74	28.5	65	24.9	217	83.1	21	8.1	23	8.8
	GI	45	19.7												
	Skin	16	7.0												
	Liver	5	2.2												
Analgesics n = 224	Skin	66	32.7	51	22.8	58	25.9	115	51.3	172	76.8	29	12.9	23	10.3
	CNS	55	27.2												
	GI	47	23.3												
	Lungs	12	5.9												

GI, gastrointestinal tract; CNS, central nervous system.

common in parallel with the increased use of prospective and intensive pharmacovigilance. This change could have been due to the increased involvement, awareness, and experience of pharmacists in the detection of ADR, who were able to incorporate this activity into their daily routine, as recommended by the WHO¹⁷.

Unlike the vast majority of pharmacovigilance studies^{15,16}, we included data from all hospital areas as well as data obtained during hospital admission, before hospitalization, during outpatient consultations, and in the day hospital, given that the present study addresses a global hospital program framed within the policy of patient safety. In specific areas, such as outpatient clinics and the day hospital, ADRs were associated with biological drugs, antiretroviral drugs, oral and intravenous antineoplastics, antivirals and immunoglobulins, drugs with the capacity to produce severe ADRs, and very often, novel drugs, which particularly require pharmacovigilance¹⁷. Furthermore, intensive pharmacovigilance by the hospital pharmacist in the emergency room offers an opportunity to detect community ADRs that require hospital care.

In this study, 50% of the ADRs were associated with patients referred to internal medicine. Miguel *et al.*¹⁸ analyzed ADRs in the internal medicine, surgery, ICU, paediatric, and obstetric departments and observed significant differences between medical services in the detection of ADRs¹⁸. In addition, risk factors for ADRs include age, the number and type of drugs prescribed, comorbidities, the severity of the disease, and the length of hospital stay. Thus, for each additional drug, the risk of an ADR is multiplied by 1.1 (confidence interval 95%: 1.06-1.14) due to drug-drug interactions and additive effects¹⁹. These findings would explain our results, because elderly patients are admitted more frequently to medical units and, presumably, have more comorbidities and poly-medication. In addition, the average stay is usually longer than that in surgical units.

The main therapeutic groups responsible for ADRs were, in order of frequency, antineoplastics, anti-infectives, antithrombotic agents, analgesics, systemic corticosteroids, and psycholeptics. Although there is high variability between studies, it has been estimated that antibiotics, anticoagulants, digoxin, diuretics, hypoglycaemic agents, and non-steroidal anti-inflammatory drugs are responsible for 60% to 70% of ADRs^{20,21}. Some studies that have included antineoplastic agents have shown that these are among the three or five drug groups that cause ADRs⁶. This disparity could be attributed to the area in which the study was conducted, the detection methods used, each hospital's medication policy, and staff experience. It was also observed that not all drugs equally contribute to ADRs in their respective therapeutic groups. For example, within their groups, acenocoumarol, metamizole, and methylprednisolone were responsible for more than 40% of the ADRs.

These data help to identify which drugs need special surveillance in our health care setting.

The areas most affected by ADRs were the skin and appendages, gastrointestinal tract, blood, and central nervous system (CNS). The literature reports different findings and suggests that the gastrointestinal tract, CNS, and skin are more frequently affected by ADRs. Patients and health staff can easily and quickly detect cutaneous ADRs because of their manifestations, as well as those that affect the gastrointestinal tract²². In general, the detection of ADRs depends on staff experience because ADRs can manifest in an insidious manner and can be easily confused with the clinical manifestations of the disease itself⁶.

It is relevant to highlight the high percentage of reported severe ADRs. A previous study conducted between 2004 and 2007 in the same hospital found that 50% of ADRs were mild, 28% were severe, and 24% were moderate¹⁰. In the longer period 2008 to 2016, similar proportions of ADRs were observed: 38.7% were mild, 30.8% were severe, and 30.5% were moderate. These figures suggest that severe ADRs should entail special attention and priority in their reporting. In addition, more than half of the ADRs received additional specific treatment, which could be related to the increased detection of severe ADRs.

A different pattern was observed in ADRs associated with the four major therapeutic groups. Antineoplastics and antithrombotics, which are considered to be high-risk drugs, are the cause of predominantly severe ADRs related to their mechanism of action. For this reason, the immediate therapeutic measure is to interrupt treatment. On the other hand, antibacterials and analgesics caused a higher percentage of unexpected, moderate, and mild ADRs that affected the skin and appendages. However, the response to these ADRs was also to interrupt treatment, possibly because of the availability of a larger alternative therapeutic arsenal or because they involved allergies. Finally, of the 1.9% deaths caused by ADRs, 40% were due to antineoplastics. In these cases, a relevant issue is the complexity of determining to what degree the drug is directly involved versus the underlying disease. One of the limitations of the present study is that it did not analyze factors related to the development and duration of ADRs, such as the number and type of concomitant medications, the number of patient comorbidities, and the length of hospital stay.

Neither did the study determine potential associations between risk factors and the ADRs detected. On the other hand, it is difficult to assess the global incidence of ADRs, given that the results from different areas were analyzed in combination. However, little-known factors were analyzed, such as the response to ADRs, the percentage of ADRs treated, the involvement of more than one active ingredient, and the results per the-

rapeutic group. In summary, the analysis of the detected ADRs provides us with a more detailed understanding of drug safety in our health care setting.

The nine years of the study period have demonstrated that the incorporation of the pharmacovigilance program within the daily routine of the hospital pharmacist provides added value to the safety and pharmacotherapy of the patient.

Funding

No funding.

Conflicts of interests

No conflict of interests.

Acknowledgements

We want to thanks to all health professionals of Hospital Nostra Senyora de Meritxell that have been participating and those that are participating in pharmacovigilance program, specially to Dra. Guitart and Ms. Llach.

Bibliography

- Montpart E, Martín MP. El sistema español de farmacovigilancia. *Offarm*. 2003;22(2):120-8.
- Esteban C, Gil A, Ibáñez C. 25 años de farmacovigilancia en Madrid. *Boletín informativo del centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid*. Boletín RAM. 2017;24(1):1-8.
- World Health Organization. Pharmacovigilance [Web page] [accessed 1/1/2018]. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
- Vasen W, Florentino RML. Farmacovigilancia: una herramienta poco utilizada. *Medicina* (Buenos Aires). 2006;66:257-62.
- World Health Organization. Formulario modelo de la OMS 2004 [Web page] [accessed 1/1/2018]. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
- European Commission. Memo/08/782. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines [monograph on Internet] [accessed 1/2/2018]. Available at: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_es.htm?locale=EN
- Pérez-Ricart A, Gea Rodríguez E, Gil Máñez E, Pérez-Feliu A, Roca Montañana A, Pascual Martínez O. Implicación del farmacéutico de hospital en la farmacovigilancia. *El Farmacéutico Hospitalares*. 2017;211:10-4.
- Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Memòria Hospital Nostra Senyora de Meritxell [monograph on Internet] [accessed 1/1/2018]. Available at: www.saas.ad
- Pérez-Ricart A, Roca Montañana A, Gil Máñez E, Pascual Martínez O, Pérez-Feliu A, Gea Rodríguez E. Integración de la farmacovigilancia en un servicio de farmacia: nueve años de experiencia. En: Libro de comunicaciones. 62 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid: 2017 [monograph on Internet] [accessed 1/1/2018]. Available at: <https://www.sefh.es/eventos/62congreso/img/libro-comunicaciones-62-congreso-sefh.pdf>
- Nadal Llover M, Gea Rodríguez E, Gil Máñez E, García Fernández M, Barral Viñals N. Cuatro años de experiencia del servicio de farmacia como responsable del servicio de farmacovigilancia. *Farm Hosp*. 2008;32(Espec Congr):217-8.
- World Health Organization. ATC/DDD Index 2019 [Web page] [accessed 1/4/2019]. Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
- World Health Organization. The WHO Adverse Reaction Terminology-WHO-ART [Web page] [accessed 1/4/2019]. Available at: <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/>
- Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la Seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Uppsala: UMCHWO, 2001 [monograph on Internet] [accessed 1/4/2019]. Available at: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/informacion_tecnica/OMS_guia_farmacovigilancia.pdf
- Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. *JAMA*. 1975;234:1236-9.
- Martins ACM, Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39:609-21.
- Giordani F, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25(Supl 3):S360-72.
- World Health Organization. Quality Assurance and Safety of Medicines Team. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva: World Health Organization; 2002 [monograph on Internet] [accessed 1/4/2019]. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/67378>
- Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Costa A. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:1139-54.
- Berihum D, Yenet W, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethioph J Health Sci*. 2013;23(1):39-48.
- Walsh D, Lava A, Cushen A-M, Williams D. Adverse drug reactions as a cause of admission to a Dublin-based university teaching hospital. *Ir J Med Sci*. 2015;184:441-7.
- Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier*. 2002;1-14.
- Doshi MS, Patel PP, Shan SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalised patients. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):308-13.

Presentation at Congresses

"Integration of pharmacovigilance in a pharmacy service: 9 years' experience": 62nd Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid, Spain, October 18-21, 2017.

Contribution to the scientific literature

There are a few active pharmacovigilance programs in Spanish hospital pharmacy services. The majority of relevant studies specifically estimate adverse reactions in different settings and over relatively short periods. The pharmacovigilance program in our hospital provides added value to patient safety because it is integrated within the daily routine of the hospital pharmacists in an ongoing and comprehensive way in all areas of activity. Furthermore, adverse reactions can be analysed globally or analysed according to the selected variables of interest. Identifying the drugs most commonly involved in adverse reactions allows specific safety programs to be established in hospitals and the general population.

Given the magnitude and diversity of the data collected by the hospital pharmacist, this pharmacovigilance program represents an innovation in the field of hospital pharmacy.

Annex I. Warning signs used to detect adverse drug reactions

Alerting interruptions	
Unexpected suspension of active treatment	
Alerting prescriptions	
Antidotes.	Corticosteroids.
Antiemetics.	Electrolytic supplement.
Antihistamines.	Loperamide.
Biperidene.	Oral vancomycin
Continuous intravenous perfusion of omeprazol (80 mg/12h).	Potassium exchange resins
Alerting diagnostics	
Gastrointestinal disorders	
Abdominal discomfort	Nausea
Constipation	Pancreatitis
Diarrhea	Rectorragia
Epigastralgia	Stomatitis
Gastritis	Vomiting
Gastrointestinal bleeding	
Blood disorders	
Anemia	Neutropenia
Hemorrhages or bruises	Pancytopenia
Hyperdecoagulation	Thrombocytopenia
Leucopenia	
Nervous system disorders	
Asthenia	Headache
Ataxia	Hypoacusia
Blurred vision	Light-headedness
Bradypsychia	Metal flavour
Confusional syndrome	Mydriasis
Corticosteroid-induced psychosis	Neuroleptic malignant syndrome
Decreased level of consciousness	Paresthesia
Disorientation	Serotonin syndrome
Dizziness	Tinnitus
Drowsiness	Trembling
Dysarthria	Unstable walk
Extrapyramidal abnormalities	Vasovagal syncope
Falls	Vision loss
Hallucinations	
Skin and appendages disorders	
Acne	Lipodystrophy
Allergy	Palmo-plantar erythrodysesthesia
Anaphylaxis	Pruritus
Angioedema	Rash
Asthenia	Reactions at injection site
Erythema	Stevens-Johnson syndrome
Exanthema	Toxicodermatitis
Facial blush	Urticaria
Irritation	

Alerting diagnostics (cont.)	
Cardiovascular disorders	
Bradycardia	Prolonged QT interval
Hypotension	Tachycardia
Respiratory disorders	
ACEI-associated cough	Pneumonitis
Antineoplastic-associated tachypnea	Pulmonary embolism in young women
Kidney disorders	
Kidney failure	Vasculitis
Nephritis	
Metabolic-endocrine disorders	
Elevated prolactin	Hypoglycemia
Gynecomastia	Metabolic acidosis
Hyperglycemia	
Musculoskeletal disorders	
Dystonia	Myopathy
Muscle pain	Rhabdomyolysis
Infections	
Antineoplastic- or vaccine-associated fever	Oral candidiasis
Clostridium difficile infection/ pseudomembranous colitis	
Liver disorders	
Cholestasis	Increased transaminase
Cytolysis	Jaundice
Hepatitis	Liver function abnormality
Increased bilirubin	
Hydro-electrolyte disorders	
Hyperkalemia	Hyponatremia
Hypocalcemia	Hypophosphatemia
Hypomagneseemia	

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas

Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies

Noemí Martínez-López de Castro¹, Miriam Álvarez-Payero¹, Marisol Samartín-Ucha¹, Alicia Martín-Vila², Guadalupe Piñeiro-Corrales¹, José María Pego Reigosa³, Grupo de Trabajo IRIDIS (Inmunología Reumatología y Enfermedades Inmunomediadas) (Anexo 1)

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España. ²Servicio de Farmacia, Centro Sanitario Centro Penitenciario A Lama, Pontevedra, España. ³Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España.

Autor para correspondencia

Noemí Martínez-López de Castro
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
C/ Clara Campoamor 341,
36312 Vigo (Pontevedra), España

Correo electrónico:
noemi.martinez.lopezdecastro@sergas.es

Recibido el 4 de diciembre de 2018;
aceptado el 15 de abril de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11183

Cómo citar este trabajo

Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corrales G, Pego Reigosa JM, Grupo de Trabajo IRIDIS. Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. *Farm Hosp.* 2019;43(4):134-9.

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron cuantificar la adherencia, determinar los factores predictivos y conocer las consecuencias de una menor adherencia, en la práctica clínica diaria, en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas tratados con terapias biológicas.

Método: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica que iniciaron una terapia biológica entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016. Se recogieron variables sociodemográficas, relacionadas con la enfermedad, sobre las terapias biológicas y los recursos hospitalarios. La adherencia se calculó mediante la ratio media de posesión.

Resultados: Se incluyeron 362 pacientes y 423 líneas de terapia biológica. La media de edad \pm desviación estándar fue de 50,3 \pm 13,9 años; 228 (53,9%) fueron mujeres. El porcentaje de adherentes fue de 187 de 216 (87%) en artritis reumatoide, 91 de 107 (85%) en espondilitis anquilosante y 84 de 100 (84%) en artritis psoriásica. La adherencia se relacionó con acudir con más frecuencia a la consulta del servicio de farmacia (*odds ratio* de 1,2; intervalo de confianza 95%: 1,1-1,3 [$p < 0,001$]) e inversamente con no acudir a las consultas de reumatología en la fecha prevista (*odds ratio* de 0,2; intervalo de confianza 95%: 0,1-0,9 [$p = 0,030$]).

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Artritis psoriásica; Espondilitis anquilosante; Terapias biológicas; Adherencia a la medicación; Factores de riesgo.

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Psoriatic arthritis; Ankylosing spondylitis; Biological therapies; Adherence to medication; Risk factors.

Abstract

Introduction: The aims of the study were to quantify adherence, determine the factors that can predict adherence and identify the consequences of poorer adherence in patients with chronic inflammatory arthropathies treated with biological therapies in daily clinical practice.

Method: A descriptive, observational and retrospective study was carried out. Patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis who started a biologic therapy between 1 January 2009 and 31 December 2016 were included. Variables related to socioeconomic status, the disease, the biological therapy and hospital resources were included. Adherence was calculated by using the medication possession ratio.

Results: Three hundred and sixty-two patients and 423 lines of biological therapy were included. Mean age \pm standard deviation was 50.3 \pm 13.9 years, and 228 (53.9%) were women. The percentage of adherent patients was 187 out of 216 (87%) in rheumatoid arthritis, 91 out of 107 (85%) in ankylosing spondylitis and 84 out of 100 (84%) in psoriatic arthritis. Greater adherence was associated with more frequent visits to the pharmacy service (*odds ratio* 1.2, 95% confidence interval: 1.1-1.3 [$p < 0.001$]) and poorer adherence with a failure to attend scheduled appointments at the rheumatology clinic (*odds ratio* 0.2, 95% confidence interval: 0.1-0.9 [$p = 0.030$]). There were no differences between



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.

No hubo diferencias en el número de recursos hospitalarios utilizados por pacientes adherentes y no adherentes.

Conclusiones: La adherencia a las terapias biológicas entre las artropatías inflamatorias crónicas es similar. Dicha adherencia se correlaciona con la frecuentación a consultas externas, pero no implica un aumento del consumo de recursos.

Introducción

La introducción de las terapias biológicas (TB) en el tratamiento de las artropatías inflamatorias crónicas (AIC), como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA) y la artritis psoriásica (APs), ha supuesto una revolución farmacoterapéutica que ha producido mejoras considerables en el pronóstico de las AIC y en la calidad de vida de los pacientes¹. Sin embargo, el sistema sanitario soporta una elevada carga económica debido a que las AIC son enfermedades crónicas y el coste de las TB es muy elevado^{2,5}. La falta de adherencia en los tratamientos crónicos es un problema universal y real que compromete su efectividad y se puede traducir en empeoramiento de la enfermedad, muerte e incrementos de los costes sanitarios^{6,7}.

Existen publicaciones sobre la adherencia en las AIC^{7,10}, aunque la mayoría de ellas son en pacientes con AR. Existen pocos datos sobre los factores predictivos de adherencia a las TB en pacientes con AIC¹¹ y las consecuencias que implican para el sistema sanitario una menor adherencia^{11,12}.

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Cuantificar la adherencia a las TB en una cohorte de pacientes diagnosticados de AIC en la práctica clínica diaria.
2. Determinar los factores que pueden predecir la adherencia a las TB.
3. Conocer las consecuencias a nivel de recursos hospitalarios de una menor adherencia a las TB.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. El estudio se desarrolló en un hospital de tercer nivel que proporciona cobertura sanitaria a 564.452 ciudadanos. El Servicio de Farmacia (SF) dispone de una consulta monográfica para la atención a pacientes con TB y AIC, con una carga de trabajo de 3.000 consultas anuales (7,5% del total de la actividad de consultas externas del SF). Todos los pacientes que acuden a dicha consulta son atendidos por un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Las TB por vía intravenosa son administradas en el Hospital de día del mismo hospital.

Se incluyeron aquellos pacientes adultos diagnosticados de AR, EA o APs en seguimiento por el Servicio de Reumatología, que cumplieran los criterios de clasificación de AR de la American Rheumatism Association 1987¹³, los criterios de clasificación de EA de Nueva York modificados^{14,15} y los criterios CASPAR de clasificación de APs¹⁶, que iniciaron una TB con abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab o ustekinumab, a partir del 1 de enero de 2009 y hasta 6 meses antes de la fecha de fin del estudio (31 de diciembre de 2016), y con una duración mínima de la TB de 180 días.

Para la obtención de la información clínica se consultó la historia clínica electrónica de cada paciente. Los datos que se recopilaron sobre las enfermedades y la utilización de los medicamentos se correspondieron con el patrón de la práctica clínica habitual. Al inicio de la TB se recogieron variables demográficas (edad y sexo), socioculturales (situación laboral, nivel cultural, hábito tabáquico, tamaño de población de residencia y distancia entre el domicilio y el hospital), clínicas (años de evolución de la enfermedad y comorbilidades según el índice de Charlson¹⁷) y parámetros analíticos como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y hemoglobina al inicio de la TB.

Para la evaluación de las posibles consecuencias de la no adherencia se tuvieron en cuenta los recursos sanitarios consumidos por los pacientes en atención especializada durante el periodo de tiempo en el que se midió la adherencia: número de ingresos hospitalarios, visitas al servicio de urgencias hospitalarias, visitas a la consulta de reumatología, visitas a otras consultas, visitas a la consulta externa del SF y al Hospital de día y pruebas de imagen (radiografías, resonancia magnética y de medicina nuclear). Para poder realizar comparaciones adecuadamente se calculó el consumo medio por paciente y año de TB.

adherent and non-adherent patients in terms of the number of hospital resources used.

Conclusions: There are no differences in adherence to biological therapies among patients with chronic inflammatory arthropathies. Adherence correlates with attendance at outpatient appointments, but this does not imply an increase in the use of hospital resources.

En relación con las TB, se registraron los tratamientos concomitantes al inicio de la TB (metotrexato, leflunomida y glucocorticoides), la pauta posológica, la vía de administración y el número de líneas de TB. Se registró si el paciente tomaba simultáneamente algún fármaco psicoactivo de los grupos N05B, N05C, N06A, N06B, N06C y N06D según el Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química¹⁸, por la posible relación entre una falta de adherencia y la toma de tratamientos psicoactivos¹⁹.

Para el cálculo de la adherencia se empleó la ratio media de posesión (RMP), que se define como el número de días con tratamiento dispensado dividido entre el número total de días del periodo analizado. Los datos sobre el número de dispensaciones de TB recogidas por el paciente se obtuvieron de los registros electrónicos del programa Silicon[®]. En el caso de los tratamientos que se administraban en Hospital de día, se tuvieron en cuenta los días en los que el paciente acudió a dicha unidad, registrados en el programa Oncofarm[®]. Se descontaron los tiempos de parada temporal debidos a ingresos hospitalarios o embarazo. Para el cálculo del número de días del periodo analizado se tuvo en cuenta la posología prescrita por el reumatólogo, y no la de la ficha técnica, por ello se consideraron optimizaciones e intensificaciones de dosis.

Para la evaluación de los posibles factores que podían predecir una mejor adherencia a las TB y las consecuencias de una mala adherencia, se dividió la muestra en dos grupos, líneas de TB en las que los pacientes son adherentes (RMP $\geq 0,8$) y aquellas líneas de TB donde los pacientes no son adherentes (RMP $< 0,8$).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS. Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra de estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) en el caso de que tuvieran una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (RI) si no tenían distribución normal. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Para establecer diferencias entre las variables cuantitativas se utilizaron la prueba de la *t* de Student (para dos variables) o la de Mann Whitney *y*, en el caso de variables cualitativas, se empleó la prueba de la χ^2 . Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para la evaluación de los factores que podrían afectar a la adherencia se realizó un estudio de regresión logística multivariante con aquellas variables que en el estudio univariante resultaron significativas.

El estudio cumplió la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos Personales. Los datos se han empleado exclusivamente para la investigación de este estudio, permaneciendo anónimos y confidenciales. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del área sanitaria con código 2014/187.

Resultados

La muestra la constituyeron 362 pacientes, que supusieron 423 líneas de TB. La mediana de tiempo de duración de las TB del grupo adherente (RMP $\geq 0,8$) fue de 823 días (RI 419-1.459) y para el grupo de TB no adherentes (RMP $< 0,8$) fue de 891 días (RI 608-1.443), sin diferencias entre ambos grupos.

Las características clínicas, sociodemográficas y farmacológicas de la muestra inicial de pacientes se muestran en la tabla 1.

La adherencia media \pm DE medida según la RMP fue de $0,89 \pm 0,16$. No hubo diferencias entre las patologías: la media \pm DE en AR fue de $0,90 \pm 0,17$, en EA $0,89 \pm 0,16$ y en APs $0,89 \pm 0,15$. El porcentaje de pacientes con una RMP $\geq 0,8$ fue similar entre las enfermedades: 187 en AR (87%), 91 en EA (85%) y 84 en APs (84%).

En la tabla 2 se muestran los datos de la RMP para cada una de las TB por separado. Dada la diferencia de número de líneas entre las diversas TB no se pudo realizar un análisis estadístico que demostrase diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio

Edad en años	n=423
Media ± DE	50,3 ± 13,9
Sexo, n (%)	n=423
Mujer	228 (53,9)
Varón	195 (46,1)
Nivel de estudios, n (%)	n=229
Universitarios	35 (15,3)
Bachillerato/Formación Profesional	65 (28,4)
Educación básica	124 (54,1)
Sin estudios	5 (2,2)
Situación laboral, n (%)	n=349
Ama de casa/trabajando	169 (48,4)
Parado/de baja médica/estudiante	79 (22,6)
Jubilado	101 (28,9)
Fumador¹	n=283
	86 (30,4)
Comorbilidades (índice de Charlson)²	n=422
Entre 0-3	154 (36,5)
Entre 4-9	201 (47,6)
> 10	67 (15,9)
En tratamiento con algún fármaco psicoactivo³, n (%)	n=420
	141 (33,6)
Tamaño de la población de residencia del paciente, n (%)	n=423
< 5.000 habitantes	24 (5,7)
5.000-20.000 habitantes	127 (30,0)
> 20.000 habitantes	272 (64,3)
Distancia entre el domicilio y el hospital, n (%)	n=423
< 10 km	238 (56,3)
≥ 10 km	185 (43,7)
Patología	n=423
Artritis reumatoide	216 (51,1)
Espondilitis anquilosante	107 (25,3)
Artritis psoriásica	100 (23,6)
Años de evolución de la enfermedad, media ± DE	n=423
	8,3 ± 8,1
Velocidad de sedimentación globular (mm/h), mediana (RI)	n=396
	23,0 (1-140)
Proteína C reactiva (mg/l), mediana (RI)	n=391
	9,0 (0-120)
Hemoglobina (mg/dl), media ± DE	n=406
	13,4 ± 1,6
Metotrexato concomitante, n (%)	n=423
	166 (39,2)
Leflunomida concomitante, n (%)	n=423
	29 (6,9)
Glucocorticoide concomitante, n (%)	n=411
	247 (60,1)
Dosis diaria (mg) media ± DE de glucocorticoide	n=411
	4,9 ± 5,3
Terapia biológica, n (%)	n=423
Adalimumab	180 (42,5)
Etanercept	121 (28,6)
Golimumab	35 (8,3)
Abatacept	25 (5,9)
Tocilizumab	29 (6,8)
Certolizumab	20 (4,7)
Infliximab	11 (2,6)
Ustekinumab	2 (0,5)

DE: desviación estándar; n: número de líneas de terapia biológica; RI: rango intercuartílico; TB: terapia biológica.

El número total de líneas de TB analizadas fue de 423. Los valores que se presentan en esta tabla se refieren al número de líneas para las cuales existían datos sobre las variables analizadas.

¹Fumador activo en el momento del inicio de la TB. ²Índice validado para medir la comorbilidad pronóstica en estudios clínicos. Se asignó un valor de 1 punto a aquellos pacientes con una puntuación entre 0 y 3, un valor de 2 a aquellos con una puntuación entre 4 y 9, y un valor de 3 a aquellos con una puntuación ≥ 10.

³Pacientes en tratamiento con algún fármaco psicoactivo.

Tabla 2. Adherencia medida según la ratio media de posesión de las líneas de terapia biológica

Terapia biológica, n=423	Ratio media de posesión: Media ± Desviación estándar
Abatacept ¹ , n=25	0,86 ± 0,19
Adalimumab, n=180	0,88 ± 0,17
Certolizumab, n=20	0,92 ± 0,15
Etanercept, n=121	0,88 ± 0,17
Golimumab, n=35	0,94 ± 0,11
Infliximab, n=11	0,91 ± 0,15
Tocilizumab ¹ , n=29	0,93 ± 0,11
Ustekinumab, n=2	0,89 ± 0,16

¹Resultados conjuntos de terapia biológica con administración intravenosa y subcutánea.

Se dividió la muestra en dos grupos: pacientes adherentes (RMP ≥ 0,8; n = 362) y no adherentes (RMP < 0,8; n = 61). En la tabla 3 se detallan los factores analizados en el estudio univariante.

El análisis de regresión logística mostró correlación entre acudir con más frecuencia a la consulta del SF y una mejor adherencia a las TB, *odds ratio* (OR) 1,2 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,1-1,3; p < 0,001) y una correlación inversa con no acudir a las consultas de reumatología en la fecha prevista, OR 0,2 (IC 95%: 0,1-0,9; p < 0,001).

Con respecto a las consecuencias de una menor adherencia a las TB, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los adherentes frente a los no adherentes. Los resultados se detallan en la tabla 4.

Discusión

Los datos obtenidos sobre el porcentaje de pacientes adherentes son similares a los publicados en estudios de pacientes con AR, oscilando entre el 85,7% y el 88,8%^{8,9}. El porcentaje de pacientes adherentes en APs y EA (89% para ambas enfermedades) es similar al de los pacientes con AR. Dato similar al encontrado en la publicación de Arturi *et al.*¹⁰, en el que los pacientes con EA tenían un grado de adherencia similar a los de AR.

Con respecto al análisis de factores que podrían correlacionarse con una mayor adherencia a las TB fue acudir con más frecuencia a las consultas del SF. Además, el no acudir a las consultas de reumatología en la fecha prevista es un factor predictor de no adherencia. No hemos encontrado ningún estudio en pacientes con AIC y con TB que relacione estos aspectos, aunque sí se ha contemplado en otras enfermedades como el VIH²⁰. Por tanto, resulta un hecho novedoso que indica que aquellos pacientes más ligados al sistema sanitario y con una mayor confianza en los profesionales sanitarios son más adherentes a las TB.

Al igual que en nuestros resultados, en los estudios publicados en población española no hubo diferencias en cuanto a la edad, sexo o número de línea de TB y la adherencia a las TB^{8,9}. Sin embargo, Calip *et al.*¹¹ presentaron en el año 2018 un estudio que relacionó la mayor edad, el sexo femenino y la pluripatología de los pacientes con una peor adherencia, aunque en concreto los datos sobre adherencia de este estudio realizado en Estados Unidos fueron muy diferentes a los nuestros, ya que solamente un 37% de los pacientes fueron considerados adherentes.

Con respecto a aspectos relacionados con las TB, el uso de una TB de administración subcutánea podría ser un factor predictor de no adherencia⁹ con respecto al uso de una vía intravenosa. Sin embargo, en nuestro estudio no hubo diferencias en cuanto a si la TB se administraba en el Hospital de día o en el domicilio (vía subcutánea). Esta diferencia con el dato publicado puede que se deba al bajo número de TB que en nuestro estudio se administraban por vía intravenosa. Tampoco encontramos diferencias en cuanto a los diferentes intervalos de dosificación, al contrario que otros estudios en AR, que encontraron como factores predictores de mala adherencia a TB la administración semanal versus mensual⁸. Esta discrepancia con los resultados del presente estudio puede deberse a que nuestro estudio realizó un análisis conjunto de los pacientes con AR, APs y EA. Tampoco se constataron diferencias en la adherencia entre pacientes con pauta de

Tabla 3. Factores que pueden influir en la no adherencia a las terapias biológicas. Estudio univariante

	Líneas de TB con RMP $\geq 0,8$, n=362	Líneas de TB con RMP $< 0,8$, n=61	Valor p ¹
Edad en años			
Media \pm DE	49,7 \pm 13,8	49,8 \pm 14,3	0,968
Sexo, n (%)			
Mujer	201 (55,5)	27 (44,3)	0,068
Varón	161 (44,5)	34 (55,7)	
Años de evolución de la enfermedad			
Media \pm DE	8,2 \pm 8,0	8,5 \pm 9,4	0,938
Nivel de estudios, n (%)			
Universitarios	35 (16,9)	0 (0,0)	0,172
Bachillerato/Formación Profesional	57 (27,5)	8 (36,4)	
Educación básica	111 (53,6)	13 (59,1)	
Sin estudios	4 (1,9)	1 (4,5)	
Situación laboral, n (%)			
Parado/de baja/estudiante	64 (21,2)	15 (31,3)	0,192
Jubilado	86 (28,6)	15 (31,3)	
Trabajando/ama de casa	151 (50,2)	18 (37,5)	
Tamaño de la población de residencia del paciente, n (%)			
< 5.000 habitantes	24 (6,6)	0 (0,0)	0,107
5.000-20.000 habitantes	109 (30,1)	18 (29,5)	
> 20.000 habitantes	229 (63,3)	43 (70,5)	
Distancia desde el domicilio hasta el hospital, n (%)			
< 10 km	207 (57,2)	31 (50,8)	0,215
≥ 10 km	155 (42,8)	30 (49,2)	
Comorbilidades (índice de Charlson), n (%)²			
Entre 0-3	135 (37,4)	19 (31,1)	0,126
Entre 4-9	174 (48,2)	27 (44,3)	
≥ 10	52 (14,4)	15 (24,6)	
Fumador³, n (%)			
Sí	67 (27,6)	19 (47,5)	0,011
No	176 (72,4)	21 (52,5)	
En tratamiento con algún fármaco psicoactivo⁴, n (%)			
Sí	120 (33,4)	21 (34,4)	0,493
No	239 (66,6)	40 (65,6)	
Patología			
Artritis reumatoide	187 (51,7)	29 (47,5)	0,819
Espondilitis anquilosante	91 (25,1)	16 (26,2)	
Artritis psoriásica	84 (23,2)	16 (26,2)	
Hemoglobina (mg/dl), media \pm DE	13,3 \pm 1,6	13,3 \pm 1,6	0,758
Proteína C reactiva (mg/l), mediana (RI)	8 (0-120)	8 (0-105)	0,293
Velocidad de sedimentación globular (mm/h), mediana (RI)	21 (1-140)	31 (5-96)	0,060
Número de línea de tratamiento, n (%)			
Primera línea	217 (59,9)	34 (55,7)	0,315
Líneas sucesivas	145 (40,1)	27 (44,3)	
Tipo de TB, n (%)			
Grupo de anti-TNF- α	315 (87,0)	52 (85,2)	0,418
No anti-TNF- α	47 (13,0)	9 (14,8)	
Metotrexato concomitante al inicio, n (%)			
Sí	148 (45,0)	18 (35,3)	0,125
No	181 (55,0)	33 (64,7)	
Glucocorticoides concomitantes al inicio, n (%)			
Sí	214 (60,6)	33 (56,9)	0,345
No	139 (39,4)	25 (43,1)	
Dosis de glucocorticoide, mg, media \pm DE	5,2 \pm 5,5	5,2 \pm 6,2	0,567
Leflunomida concomitante, n (%)			
Sí	27 (8,3)	2 (3,9)	0,216
No	298 (91,7)	49 (96,1)	
Pauta de la TB al inicio, n (%)			
Cada 7 días	120 (33,1)	23 (37,7)	0,615
Cada 14 días	171 (47,2)	29 (47,5)	
Cada 28 días o más	71 (19,6)	9 (14,8)	
Optimización de la pauta de la TB, n (%)			
Sí	108 (29,8)	14 (23,0)	0,173
No	254 (70,2)	47 (77,0)	
Lugar de administración de la TB, n (%)			
Fuera del hospital	324 (89,5)	55 (90,2)	0,545
En el hospital de día	38 (10,5)	6 (9,8)	
N.º visitas consulta de REU paciente/año TB, media \pm DE	2,50 \pm 1,40	2,40 \pm 1,90	0,168
N.º visitas paciente no acude a consulta de REU, paciente/año TB, media \pm DE	0,05 \pm 0,15	0,17 \pm 0,38	0,004
N.º visitas al SF por paciente/año TB, media \pm DE	7,97 \pm 3,19	5,5 \pm 3,02	<0,001

Para el cálculo de los porcentajes se dividió el número de eventos entre el número de pacientes adherentes o no adherentes.
 Anti-TNF- α : antifactor de necrosis tumoral; DE: desviación estándar; n: número de pacientes; RI: Rango intercuartílico; REU: reumatología; RMP: ratio media de posesión; SF: Servicio de Farmacia; TB: terapia biológica.
¹Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. ²Índice validado para medir la comorbilidad pronóstica en estudios clínicos. ³Fumador activo en el momento de inicio del tratamiento biológico. ⁴Pacientes en tratamiento con algún fármaco psicoactivo.

Tabla 4. Consecuencias de la no adherencia a las terapias biológicas

	Adherentes (RMP ≥ 0,8), n = 362	No adherentes (RMP < 0,8), n = 61	Valor p ¹
N.º ingresos/año TB, media ± DE	0,13 ± 0,34	0,24 ± 0,56	0,054
N.º visitas a urgencias/año TB, media ± DE	0,31 ± 0,56	0,56 ± 1,07	0,069
N.º resonancias/año TB, media ± DE	0,15 ± 0,33	0,15 ± 0,37	0,707
N.º pruebas de medicina nuclear/año TB, media ± DE	0,06 ± 0,42	0,05 ± 0,29	0,535
N.º pruebas radiológicas/año TB, media ± DE	1,50 ± 1,93	2,10 ± 3,19	0,110
N.º visitas a atención especializada/año TB, media ± DE	3,50 ± 4,63	4,80 ± 6,22	0,153

Para el cálculo de los porcentajes se dividió el número de eventos entre el número de adherentes o no adherentes.

DE: desviación estándar; RMP: ratio media de posesión; TB: terapia biológica.

¹Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

dosificación optimizada y no optimizada, lo cual podría apoyar la influencia del tipo de intervalo posológico en la adherencia.

Nuestro trabajo presenta diferencias importantes entre el número de pacientes con adalimumab o etanercept respecto al resto de TB, lo que impide realizar un análisis comparativo entre las diferentes TB. Cuando se agruparon las TB según su mecanismo de acción (aquellas con mecanismo de acción antifactor de necrosis tumoral alfa frente a las de otro mecanismo de acción), no se encontraron diferencias entre ambos grupos, aunque en la publicación de Smolen *et al.* de 2019⁷, el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa sí fue un factor predictivo de adherencia pero no comparado frente a otras TB, sino frente al uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos.

Según nuestros resultados, una menor adherencia a las TB no se traduce en un mayor número de visitas a urgencias, consultas hospitalarias o ingresos. Sin embargo, estos datos no coinciden con los publicados en otros estudios en pacientes con AIC, en los que los pacientes no adherentes frente a los adherentes tenían un uso significativamente mayor de recursos^{11,12}. Este hecho podría tener una explicación en base a que los pacientes no adherentes realizan una reducción de la dosis por su cuenta debido a que se encuentran bien, similar a las optimizaciones de TB que de forma reglada realizan los prescriptores cuando los pacientes están estables²¹.

Nuestro estudio tiene la limitación de ser de carácter retrospectivo, aunque en contraposición tiene la ventaja de haber podido realizar un seguimiento durante un periodo de 8 años. Otra limitación puede ser haber empleado un solo método para la evaluación de la adherencia. Sin embargo, la utilización de un test como el Morisky Green en este tipo de pacientes no parece tener tanta utilidad como en otras patologías⁸ y, además, al tratarse de un estudio retrospectivo la utilización de un cuestionario no sería válida para terapias previas.

Conclusión

Según los datos obtenidos, no existen diferencias en cuanto a la adherencia a las TB entre los pacientes con AR, EA y APs. No parece que los factores sociodemográficos o farmacológicos influyan en la adherencia a las TB. Sin embargo, sí parece haber una correlación entre las alianzas que el paciente tiene con el farmacéutico o el médico y la adherencia.

Anexo 1

Autores integrantes del Grupo de Trabajo IRIDIS (Inmunología, Reumatología y Enfermedades Inmunomediadas):

María Rodríguez-Rodríguez¹, Rafael Benito Melero-González², Francisco José Maceiras-Pan².

¹Fundación biomédica de Pontevedra, Vigo y Orense. España. ²Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España.

El uso de las TB en una dosis menor debido a falta de adherencia no se traduce en una disminución de la supervivencia de la TB ni en un aumento del consumo de recursos sanitarios.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por una beca no restrictiva del Laboratorio Pfizer.

Agradecimientos

Gracias a la Unidad de Estadística de nuestro Hospital, y en concreto a Cristina Martínez Reglero, por todo el apoyo estadístico realizado.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Valencia, 15 de noviembre de 2015.

Aportación a la literatura científica

En el caso de pacientes en tratamiento con terapias biológicas, no hay diferencias en cuanto a adherencia entre pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

No se ha encontrado que los factores sociodemográficos o relacionados con los medicamentos influyan en la adherencia. Sin embargo, aquellos pacientes con una mayor alianza con el sistema sanitario tienen una mayor probabilidad de ser adherentes a sus terapias biológicas.

Al contrario que en otras enfermedades, según nuestro estudio, una baja adherencia a las terapias biológicas, en el caso de las artropatías inflamatorias crónicas, no implica que el paciente consuma un mayor número de recursos hospitalarios.

Bibliografía

1. Madhok R, Kerr H, Capell HA. Recent advances: rheumatology. *BMJ*. 2000;321(7265):882-5.
2. Johansson K, Eriksson JK, van Vollenhoven R, Miller H, Askling J, Neovius M; ARTIS Study Group. Does disease activity at the start of biologic therapy influence health care costs in patients with RA? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1472-7. DOI: 10.1093/rheumatology/kev021
3. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, *et al*. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:559-65.
4. Strand V, Tundia N, Song Y, Macaulay D, Fuldeore M. Economic Burden of Patients with Inadequate Response to Targeted Immunomodulators for Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4):344-52. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.4.344
5. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1331-6.
6. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 2003;114(8):625-30.
7. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, *et al*. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: a large cross-sectional study. *RMD Open*. 2019;5(1):e000585.
8. Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, *et al*. Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):423-30.
9. Mena-Vázquez N, Manrique-Ariza S, Yunque-Romero L, Ureña-Garnica I, Rojas-Giménez M, Domic C, *et al*. Adherence of rheumatoid arthritis patients to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1709-18. DOI: 10.1007/s00296-017-3758-6
10. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazzo E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, *et al*. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1007-15. DOI: 10.1007/s10067-013-2221-7
11. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee WJ, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):157-64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.010
12. Lathia U, Ewara EM, Nantel F. Impact of adherence to biological agents on health care resource utilization for patients over the age of 65 years with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1133-42. DOI: 10.2147/PPA.S137206
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
14. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, *et al*. The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:770-6. DOI: 10.1136/ard.2009.108217
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al*. The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233
16. Taylor WW, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-83.
18. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. *Boletín Oficial del Estado*, nº 264, (4 de noviembre de 2003) [consultado 10/3/2016]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>
19. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. 2006;151(1):185-91.
20. Boeke CE, Nabitaka V, Rowan A, Guerra K, Kabbale A, Asire B, *et al*. Assessing linkage to and retention in care among HIV patients in Uganda and identifying opportunities for health systems strengthening: a descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):138. DOI: 10.1186/s12879-018-3042-8
21. Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, Lula S, Marshall L, Jones H, *et al*. Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2017;37(11):1789-98. DOI: 10.1007/s00296-017-3780-8



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies

Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas

Noemí Martínez-López de Castro¹, Miriam Álvarez-Payero¹, Marisol Samartín-Ucha¹, Alicia Martín-Vila², Guadalupe Piñeiro-Corrales¹, José María Pego Reigosa³, Working Group IRIDIS (Rheumatology, Immunology and Immune-Mediated Diseases) (Appendix 1)

¹Pharmacy Service. University Hospital Complex of Vigo, Vigo, España. ²Pharmacy Service. Penitentiary Health Center A Lama, Pontevedra, España.

³Rheumatology Service. University Hospital Complex of Vigo, Vigo, España.

Author of correspondence

Noemí Martínez-López de Castro
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
C/ Clara Campoamor 341,
36312 Vigo (Pontevedra). Spain

Email:
noemi.martinez.lopezdecastro@sergas.es

Received 4 December 2018;

Accepted 15 April 2019.

DOI: 10.7399/fh.11183

How to cite this paper

Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corrales G, Pego Reigosa JM, Working Group IRIDIS. Adherence to biological therapies in patients with chronic inflammatory arthropathies. *Farm Hosp*. 2019;43(4):134-9.

Abstract

Introduction: The aims of the study were to quantify adherence, determine the factors that can predict adherence and identify the consequences of poorer adherence in patients with chronic inflammatory arthropathies treated with biological therapies in daily clinical practice.

Method: A descriptive, observational and retrospective study was carried out. Patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis who started a biologic therapy between 1 January 2009 and 31 December 2016 were included. Variables related to socioeconomic status, the disease, the biological therapy and hospital resources were included. Adherence was calculated by using the medication possession ratio.

Results: Three hundred and sixty-two patients and 423 lines of biological therapy were included. Mean age \pm standard deviation was 50.3 ± 13.9 years, and 228 (53.9%) were women. The percentage of adherent patients was 187 out of 216 (87%) in rheumatoid arthritis, 91 out of 107 (85%) in ankylosing spondylitis and 84 out of 100 (84%) in psoriatic arthritis. Greater adherence was associated with more frequent visits to the pharmacy service (*odds ratio* 1.2, 95% confidence interval: 1.1-1.3 [$p < 0.001$]) and poorer adherence with a failure to attend scheduled appointments at the rheumatology clinic (*odds ratio* 0.2, 95% confidence interval: 0.1-0.9 [$p = 0.030$]). There were no differences between

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis; Psoriatic arthritis; Ankylosing spondylitis; Biological therapies; Adherence to medication; Risk factors.

PALABRAS CLAVE

Artritis reumatoide; Artritis psoriásica; Espondilitis anquilosante; Terapias biológicas; Adherencia a la medicación; Factores de riesgo.

Resumen

Objetivo: Los objetivos del estudio fueron cuantificar la adherencia, determinar los factores predictivos y conocer las consecuencias de una menor adherencia, en la práctica clínica diaria, en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas tratados con terapias biológicas.

Método: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica que iniciaron una terapia biológica entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016. Se recogieron variables sociodemográficas, relacionadas con la enfermedad, sobre las terapias biológicas y los recursos hospitalarios. La adherencia se calculó mediante la ratio media de posesión.

Resultados: Se incluyeron 362 pacientes y 423 líneas de terapia biológica. La media de edad \pm desviación estándar fue de $50,3 \pm 13,9$ años; 228 (53,9%) fueron mujeres. El porcentaje de adherentes fue de 187 de 216 (87%) en artritis reumatoide, 91 de 107 (85%) en espondilitis anquilosante y 84 de 100 (84%) en artritis psoriásica. La adherencia se relacionó con acudir con más frecuencia a la consulta del servicio de farmacia (*odds ratio* de 1,2; intervalo de confianza 95%: 1,1-1,3 [$p < 0,001$]) e inversamente con no acudir a las consultas de reumatología en la fecha prevista (*odds ratio* de 0,2; intervalo de confianza 95%: 0,1-0,9 [$p = 0,030$]).



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.

adherent and non-adherent patients in terms of the number of hospital resources used.

Conclusions: There are no differences in adherence to biological therapies among patients with chronic inflammatory arthropathies. Adherence correlates with attendance at outpatient appointments, but this does not imply an increase in the use of hospital resources.

Introduction

The introduction of biological therapies (BT) in the treatment of chronic inflammatory arthropathies (CIA) such as rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) has led to a pharmacotherapeutic revolution that has brought about considerable improvements in the prognosis of CIA and in patients' quality of life¹. However, the healthcare system bears a high economic burden because CIA are chronic diseases and the cost of BT is very high^{2,5}. The lack of adherence in chronic treatments is a genuine universal problem that compromises their effectiveness and can result in the worsening of the disease, death and rising healthcare costs^{6,7}.

There are publications on adherence in CIA^{7,10}, although most address patients with RA. Few data are available on the factors that predict adherence to BT in patients with CIA¹¹ and the consequences for the healthcare system^{11,12}.

The objectives of this study were:

1. To quantify adherence to BT in a cohort of patients diagnosed with CIA in daily clinical practice.
2. To determine the factors that can predict adherence to BT.
3. To identify the consequences, in terms of hospital resources, of poor adherence to BT.

Methods

A retrospective, descriptive and observational study was carried out. The study was conducted at a third-level hospital that provides healthcare to 564,452 citizens. The Pharmacy Service (PS) has a specialized clinic for patients with BT and CIA, with a workload of 3,000 consultations per year (7.5% of the total outpatient activity of the PS). All patients who attend this clinic are looked after by a pharmacist specializing in hospital pharmacy. Intravenous BT are administered at the Day Hospital (DH), part of the same hospital.

The study included adult patients diagnosed with RA, AS or PsA who were being treated by the Rheumatology Clinic, who fulfilled the 1987 American College of Rheumatology classification criteria for RA¹³, the modified New York criteria for classification of AS^{14,15} or the CASPAR classification criteria for PsA¹⁶, and who had started a BT with abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab or ustekinumab between 1 January 2009 and six months before the study end date (31 December 2016), with a minimum BT duration of 180 days.

In order to obtain clinical information, each patient's electronic medical records were consulted. The data collected on the diseases and the use of drugs were consistent with the pattern of routine clinical practice. At the beginning of the BT, demographic variables (age, sex), sociocultural variables (employment status, educational level, smoking habits, size of home town, distance between home and hospital), clinical variables (years since diagnosis, comorbidities according to the Charlson Index¹⁷), and analytical parameters, such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and haemoglobin levels at the start of the BT, were collected.

For the purposes of assessing the potential consequences of non-adherence, the health resources used by patients in Specialized Care during the adherence-measurement period were taken into account: number of hospital admissions, visits to the hospital's emergency department, visits to the Rheumatology Clinic, visits to other clinics, visits to the PS outpatient clinic and the Day Hospital, and imaging tests (X-rays, nuclear magnetic resonance and nuclear medicine). In order to make proper comparisons, the average consumption per patient and year of BT was calculated.

In relation to BT, concomitant treatments at the start of the BT (methotrexate, leflunomide and glucocorticoids), dose regimen, route of administration and the therapy line number were recorded. Any patients concomitantly using any psychotropic drugs of the groups N05B, N05C, N06A, N06B, N06C and N06D, according to the Anatomical Therapeutic Chemical

No hubo diferencias en el número de recursos hospitalarios utilizados por pacientes adherentes y no adherentes.

Conclusiones: La adherencia a las terapias biológicas entre las artropatías inflamatorias crónicas es similar. Dicha adherencia se correlaciona con la frecuentación a consultas externas, pero no implica un aumento del consumo de recursos.

(ATC) Classification System¹⁸, were recorded due to the possible relationship between lack of adherence and psychoactive treatment¹⁹.

Adherence was calculated by using the medication possession ratio (MPR), which is defined as the number of dispensed medication doses divided by the total number of days in the period analysed. Data on the number of BT dispensations given to the patient were obtained from electronic records in the Silicon[®] program. In the case of treatments administered in the DH, the days on which the patient attended the unit, which were recorded in the Oncofarm[®] program, were taken into account. Interruptions due to hospital admissions or pregnancy were deducted.

To calculate the number of days in the period analysed, the dose prescribed by the rheumatologist, rather than the dose indicated in the data sheet, was taken into account. Dose optimization and intensification were therefore taken into consideration.

To assess possible factors that could predict better adherence to BT and the consequences of poor adherence, the sample was divided into two groups: lines of BT in which patients were adherent (MPR \geq 0.8) and lines of BT in which patients were non-adherent (MPR $<$ 0.8).

The statistical analysis was carried out by means of the SPSS program. A descriptive analysis of the study sample was performed. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) if they had a normal distribution and as the median and interquartile range (IQR) if they did not have a normal distribution. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages. To establish differences between quantitative variables, the Student's *t*-test (for two variables) or Mann-Whitney U test was used. In the case of qualitative variables, the chi-square test was performed. Values were considered statistically significant when $p < 0.05$.

To assess possible factors that could affect adherence, a multivariate logistic regression analysis was performed with variables that were significant in the univariate study.

The study complied with Law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data. The data were used exclusively for the research conducted as part of this study, and were kept anonymous and confidential. The study was approved by the Healthcare Research Ethics Committee, under code 2014/187.

Results

The sample consisted of 362 patients, who accounted for 423 lines of BT. The median duration of BT was 823 days (IQR 419-1,459) in the adherent group (MPR \geq 0.8) and 891 days (IQR 608-1,443) in the non-adherent group (MPR $<$ 0.8), with no differences between the two groups.

The clinical, sociodemographic and pharmacological characteristics of the initial patient sample are shown in table 1.

The mean adherence \pm SD measured according to the MPR was 0.89 \pm 0.16. There were no differences between the pathologies: the mean \pm SD was 0.90 \pm 0.17 in RA, 0.89 \pm 0.16 in AS and 0.89 \pm 0.15 in PsA. The percentage of patients with an MPR \geq 0.8 was similar across all three diseases: 187 in RA (87%), 91 in AS (85%) and 84 in PsA (84%).

Table 2 shows the MPR data separately for each BT. Given the difference in the number of lines between the different BT, it was not possible to perform a statistical analysis that showed statistically significant differences between them.

The sample was divided into two groups: adherent patients (MPR \geq 0.8; $n=362$) and non-adherent patients (MPR $<$ 0.8; $n=61$). Table 3 shows the factors analysed in the univariate study.

The logistic regression analysis showed that better adherence to BT correlated with more frequent visits to the PS (*odds ratio* [OR] 1.2; 95% confidence interval [CI]: 1.1-1.3; $p < 0.001$) and inversely correlated with a failure to attend scheduled Rheumatology Clinic appointments (OR 0.2; 95% CI: 0.1-0.9; $p < 0.001$).

Table 1. General characteristics of patients

Age in years	n=423
Mean ± SD	50.3 ± 13.9
Sex, n (%)	n=423
Females	228 (53.9)
Males	195 (46.1)
Education level, n (%)	n=229
University	35 (15.3)
Upper secondary/Vocational education	65 (28.4)
Basic	124 (54.1)
No schooling	5 (2.2)
Employment status, n (%)	n=349
Homemaker/employed	169 (48.4)
Unemployed/on sick leave/studying	79 (22.6)
Retired	101 (28.9)
Smoker¹	n=283
	86 (30.4)
Comorbidities (Charlson index)²	n=422
0-3	154 (36.5)
4-9	201 (47.6)
> 10	67 (15.9)
Undergoing treatment with a psychoactive drug³, n (%)	n=420
	141 (33.6)
Size of the patient's home town, n (%)	n=423
< 5,000 residents	24 (5.7)
5,000-20,000 residents	127 (30.0)
> 20,000 residents	272 (64.3)
Distance between home and hospital, n (%)	n=423
< 10 km	238 (56.3)
≥ 10 km	185 (43.7)
Disease	n=423
Rheumatoid arthritis	216 (51.1)
Ankylosing spondylitis	107 (25.3)
Psoriatic arthritis	100 (23.6)
Years since diagnosis, mean ± SD	n=423
	8.3 ± 8.1
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), median (IQR)	n=396
	23.0 (1-140)
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	n=391
	9.0 (0-120)
Haemoglobin (mg/dL), mean ± SD	n=406
	13.4 ± 1.6
Concomitant methotrexate, n (%)	n=423
	166 (39.2)
Concomitant leflunomide, n (%)	n=423
	29 (6.9)
Concomitant glucocorticoids, n (%)	n=411
	247 (60.1)
Daily glucocorticoids dose (mg), mean ± SD	n=411
	4.9 ± 5.3
Biological therapy, n (%)	n=423
Adalimumab	180 (42.5)
Etanercept	121 (28.6)
Golimumab	35 (8.3)
Abatacept	25 (5.9)
Tocilizumab	29 (6.8)
Certolizumab	20 (4.7)
Infliximab	11 (2.6)
Ustekinumab	2 (0.5)

BT: biological therapy; IQR: interquartile range; n: number of lines of biological therapy; SD: standard deviation.

The total number of lines of BT analysed was 423. The values presented in this table refer to the number of lines for which data were available on the variables analysed.

¹Active smoker at the start of the BT. ²Validated index to measure prognostic comorbidity in clinical studies. A value of 1 point was assigned to patients with a score of 0-3, a value of 2 points to those with a score of 4-9, and a value of 3 points to those with a score of ≥ 10. ³Patients undergoing treatment with a psychoactive drug.

Table 2. Adherence measured in accordance with the medication possession ratio of the lines of biological therapy

Biological therapy, n=423	Medication possession ratio: mean ± SD
Abatacept¹, n=25	0.86 ± 0.19
Adalimumab, n=180	0.88 ± 0.17
Certolizumab, n=20	0.92 ± 0.15
Etanercept, n=121	0.88 ± 0.17
Golimumab, n=35	0.94 ± 0.11
Infliximab, n=11	0.91 ± 0.15
Tocilizumab¹, n=29	0.93 ± 0.11
Ustekinumab, n=2	0.89 ± 0.16

SD: standard deviation.

¹Joint results of biological therapy with intravenous and subcutaneous administration.

With respect to the consequences of poor adherence to BT, no statistically significant differences were detected between the adherent and non-adherent groups. The results are outlined in table 4.

Discussion

The data obtained on the percentage of adherent patients were similar to those published in studies on patients with RA, and ranged from 85.7% to 88.8%^{8,9}. The percentage of adherent patients with PsA and AS (89% for both diseases) was similar to the percentage of adherent patients with RA. Arturi P *et al.*¹⁰ reported similar findings in their publication, which found that patients with AS presented a similar degree of adherence to patients with RA.

The factor that correlated most with adherence to BT was frequent attendance at PS appointments. Furthermore, a failure to attend rheumatology appointments on the scheduled date was found to be a predictor of non-adherence. We were not able to find any studies on patients with CIA and BT that reported a correlation between these aspects, although the relationship has been contemplated in other conditions such as HIV²⁰. Therefore, the fact that patients with more involvement in the healthcare system and greater trust in healthcare professionals have a higher likelihood of adhering to biological therapies represents a novel finding.

In line with our results, studies published on the Spanish population have reported no differences with respect to age, sex or biological therapy line number and adherence to BT^{8,9}. However, Calip *et al.*¹¹ conducted a study in 2018 that related increased age, female gender and presence of comorbidities with poorer adherence, although the adherence data in that study, which was conducted in the United States, differed greatly from ours; just 37% of the patients were considered adherent.

With respect to BT-related aspects, the use of subcutaneously administered BT could be a predictor of non-adherence⁹ with respect to intravenously administered BT. However, our study found no differences in terms of whether the BT was administered at the DH or during a home visit (subcutaneous). This difference between our study and the published data may be due to the low number of BT that were administered intravenously in our study. Moreover, we found no differences with respect to the different dosing intervals, unlike other studies on RA, which reported that weekly administration as opposed to monthly administration was a predictor of poor adherence to BT⁸. This inconsistency with the results of our study could be attributed to the fact that we performed a joint analysis of patients with RA, PsA and AS. No differences were found in adherence between patients with optimized and non-optimized dosage regimens, which could explain the lack of influence of the dosing interval type on adherence.

Our work presented significant differences between the number of patients with adalimumab or etanercept with respect to other BT, a factor that ruled out a comparative analysis between the different BT. When BT were grouped according to their mechanism of action (those with an anti-tumour necrosis factor alpha mechanism of action versus those

Table 3. Factors that may influence non-adherence to biological therapy. Univariate study

	Lines of BT with MPR ≥ 0.8, n = 362	Lines of BT with MPR < 0.8, n = 61	p-value ¹
Age in years			
Mean ± SD	49.7 ± 13.8	49.8 ± 14.3	0.968
Sex, n (%)			
Females	201 (55.5)	27 (44.3)	0.068
Males	161 (44.5)	34 (55.7)	
Years since diagnosis			
Mean ± SD	8.2 ± 8.0	8.5 ± 9.4	0.938
Education level, n (%)			
University	35 (16.9)	0 (0.0)	0.172
Upper secondary/Vocational education	57 (27.5)	8 (36.4)	
Basic	111 (53.6)	13 (59.1)	
No schooling	4 (1.9)	1 (4.5)	
Employment status, n (%)			
Unemployed/on sick leave/studying	64 (21.2)	15 (31.3)	0.192
Retired	86 (28.6)	15 (31.3)	
Employed/homemaker	151 (50.2)	18 (37.5)	
Size of the patient's home town, n (%)			
< 5,000 residents	24 (6.6)	0 (0.0)	0.107
5,000-20,000 residents	109 (30.1)	18 (29.5)	
> 20,000 residents	229 (63.3)	43 (70.5)	
Distance between home and hospital, n (%)			
< 10 km	207 (57.2)	31 (50.8)	0.215
≥ 10 km	155 (42.8)	30 (49.2)	
Comorbidities (Charlson index), n (%)²			
0-3	135 (37.4)	19 (31.1)	0.126
4-9	174 (48.2)	27 (44.3)	
≥ 10	52 (14.4)	15 (24.6)	
Smoker³, n (%)			
Yes	67 (27.6)	19 (47.5)	0.011
No	176 (72.4)	21 (52.5)	
Undergoing treatment with a psychoactive drug⁴, n (%)			
Yes	120 (33.4)	21 (34.4)	0.493
No	239 (66.6)	40 (65.6)	
Disease			
Rheumatoid arthritis	187 (51.7)	29 (47.5)	0.819
Ankylosing spondylitis	91 (25.1)	16 (26.2)	
Psoriatic arthritis	84 (23.2)	16 (26.2)	
Haemoglobin (mg/dL), mean ± SD	13.3 ± 1.6	13.3 ± 1.6	0.758
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	8 (0-120)	8 (0-105)	0.293
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), median (IQR)	21 (1-140)	31 (5-96)	0.060
Therapy line number, n (%)			
1st line	217 (59.9)	34 (55.7)	0.315
Subsequent lines	145 (40.1)	27 (44.3)	
Type of BT, n (%)			
Anti-TNF-α	315 (87.0)	52 (85.2)	0.418
Non-anti-TNF-α	47 (13.0)	9 (14.8)	
Concomitant methotrexate at the start, n (%)			
Yes	148 (45.0)	18 (35.3)	0.125
No	181 (55.0)	33 (64.7)	
Concomitant glucocorticoids at the start, n (%)			
Yes	214 (60.6)	33 (56.9)	0.345
No	139 (39.4)	25 (43.1)	
Glucocorticoids dose, mg, mean ± SD	5.2 ± 5.5	5.2 ± 6.2	0.567
Concomitant leflunomide, n (%)			
Yes	27 (8.3)	2 (3.9)	0.216
No	298 (91.7)	49 (96.1)	
BT dose regimen at the start, n (%)			
Every 7 days	120 (33.1)	23 (37.7)	0.615
Every 14 days	171 (47.2)	29 (47.5)	
Every 28 days or more	71 (19.6)	9 (14.8)	
Optimization of the BT dose regimen, n (%)			
Yes	108 (29.8)	14 (23.0)	0.173
No	254 (70.2)	47 (77.0)	
Place where the BT was administered, n (%)			
Away from the hospital	324 (89.5)	55 (90.2)	0.545
In the Day Hospital	38 (10.5)	6 (9.8)	
No. visits to the RC per patient/year of BT, mean ± SD	2.50 ± 1.40	2.40 ± 1.90	0.168
No. no-shows to RC appointments, per patient/year of BT mean ± SD	0.05 ± 0.15	0.17 ± 0.38	0.004
No. visits to PS, per patient/year of BT, mean ± SD	7.97 ± 3.19	5.5 ± 3.02	<0.001

To calculate the percentages, the number of events was divided by the number of adherent or non-adherent patients.

Anti-TNF-α: anti-tumour necrosis factor alpha; BT: biological therapy; IQR: interquartile range; MPR: medication possession ratio; n: number of patients; RC: Rheumatology Clinic; PS: Pharmacy Service; SD: standard deviation.

¹Values were considered statistically significant when $p < 0.05$. ²Validated index to measure prognostic comorbidity in clinical studies. ³Active smoker at the start of the biological therapy. ⁴Patients undergoing treatment with a psychoactive drug.

Table 4. Consequences of non-adherence to biological therapy

	Adherent patients (MPR ≥ 0.8), n = 362	Non-adherent patients (MPR < 0.8), n = 61	p-value ¹
No. admissions/year of BT, mean ± SD	0.13 ± 0.34	0.24 ± 0.56	0.054
No. visits to emergency dept/year of BT, mean ± SD	0.31 ± 0.56	0.56 ± 1.07	0.069
No. MRIs/year of BT, mean ± SD	0.15 ± 0.33	0.15 ± 0.37	0.707
No. nuclear medicine tests/year of BT, mean ± SD	0.06 ± 0.42	0.05 ± 0.29	0.535
No. X-rays/year of BT, mean ± SD	1.50 ± 1.93	2.10 ± 3.19	0.110
No. visits to Specialized Care/year of BT, mean ± SD	3.50 ± 4.63	4.80 ± 6.22	0.153

To calculate the percentages, the number of events was divided by the number of adherent or non-adherent patients.

BT: biological therapy; MPR: medication possession ratio; MRI: magnetic resonance imaging; SD: standard deviation.

¹Values were considered statistically significant when $p < 0.05$.

with another mechanism of action), no differences were found between the two groups, although in a publication by Smolen *et al.* (2019)⁷, the use of anti-tumour necrosis factor alpha was a predictor of adherence, not compared to other BT but compared to synthetic disease-modifying drugs.

According to our results, poorer adherence to BT does not translate into a higher number of emergency department visits, hospital appointments or hospital admissions. However, these data are not consistent with other studies on patients with CIA, in which non-adherent patients made significantly greater use of resources compared to adherent patients^{11,12}. One possible explanation for this finding is that non-adherent patients reduce their dosage independently when they feel well, much like when healthcare professionals optimize BT in a more regulated way when a patient is stable²¹.

One of the limitations of our study was its retrospective nature; however, the ability to conduct an eight-year follow-up study represented an advantage. Another potential limitation was the single method used to assess adherence. However, the application of a method such as the Morisky-Green test in such patients does not seem to be as useful as in other pathologies⁹. Moreover, given the retrospective nature of the study, the use of a questionnaire would not be valid for prior therapies.

Conclusions

According to the data obtained, patients with RA, AS and PsA present no differences in terms of their adherence to BT. It would seem that adherence to BT is not influenced by sociodemographic or pharmacological factors. However, a correlation was detected between a patient's level of cooperation with the pharmacist or doctor and his or her adherence. The use of BT at lower doses due to a lack of adherence does not translate into a reduction in the survival of the BT or a rise in the use of healthcare resources.

Appendix

Authors/members of the Working Group IRIDIS (Rheumatology, Immunology and Immune-Mediated Diseases):
 María Rodríguez-Rodríguez¹, Rafael Benito Melero-González², Francisco José Maceiras-Pan².

Bibliography

- Madhok R, Kerr H, Capell HA. Recent advances: rheumatology. *BMJ*. 2000;321(7265):882-5.
- Johansson K, Eriksson JK, van Vollenhoven R, Miller H, Askling J, Neovius M; ARTIS Study Group. Does disease activity at the start of biologic therapy influence health care costs in patients with RA? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1472-7. DOI: 10.1093/rheumatology/kev021
- Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, *et al.* Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:559-65.
- Strand V, Tundia N, Song Y, Macaulay D, Fuldeore M. Economic Burden of Patients with Inadequate Response to Targeted Immunomodulators for Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4):344-52. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.4.344
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1331-6.

Funding

This study was funded by an unrestricted grant from Pfizer.

Acknowledgements

Thanks to the Statistics Unit of our Hospital, and specifically to Cristina Martínez Reglero for all her statistical support.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Presentation in Congresses

National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, Valencia, November 15, 2015.

Contribution to the scientific literature

In the case of patients undergoing treatment with biological therapies, there are no differences in the adherence of patients diagnosed with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

Sociodemographic and medication-related factors were not found to influence adherence. However, patients with greater involvement in the healthcare system have a higher probability of adhering to biological therapies.

Our study found that poor adherence to biological therapies by patients with chronic inflammatory arthropathies does not imply a greater use of hospital resources by these patients, in contrast to patients with other diseases.

6. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114(8):625-30.
7. Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, *et al.* Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: a large cross-sectional study. *RMD Open.* 2019;5(1):e000585.
8. Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, *et al.* Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):423-30.
9. Mena-Vázquez N, Manrique-Ariza S, Yunquera-Romero L, Ureña-Garnica I, Rojas-Giménez M, Domic C, *et al.* Adherence of rheumatoid arthritis patients to biological disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2017;37(10):1709-18. DOI: 10.1007/s00296-017-3758-6
10. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazzo E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, *et al.* Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1007-15. DOI: 10.1007/s10067-013-2221-7
11. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee WJ, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):157-64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.010
12. Lathia U, Ewara EM, Nantel F. Impact of adherence to biological agents on health care resource utilization for patients over the age of 65 years with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1133-42. DOI: 10.2147/PPA.S137206
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
14. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, *et al.* The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:770-6. DOI: 10.1136/ard.2009.108217
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, *et al.* The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233
16. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-83.
18. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. Boletín Oficial del Estado, nº 264, [4 de noviembre de 2003] [accessed 10/3/2016]. Available at: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>
19. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J.* 2006;151(1):185-91.
20. Boeke CE, Nabitaka V, Rowan A, Guerra K, Kabbale A, Asire B, *et al.* Assessing linkage to and retention in care among HIV patients in Uganda and identifying opportunities for health systems strengthening: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):138. DOI: 10.1186/s12879-018-3042-8
21. Lau CS, Gibofsky A, Damjanov N, Lula S, Marshall L, Jones H, *et al.* Down-titration of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2017;37(11):1789-98. DOI: 10.1007/s00296-017-3780-8



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia

Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia

Patricia Bravo-José¹, Carmen Isabel Sáez-Lleó¹, Juan Francisco Peris-Marfí²

¹Servicio de Farmacia, Residencia de Personas Mayores dependientes Burriana, Castellón. España. ²Servicio de Farmacia, Residencia de Personas Mayores dependientes "La Cañada", Valencia. España.

Autor para correspondencia

Patricia Bravo José
C/ Albert Einstein, 1
Burriana (Castellón). España

Correo electrónico:
bravo_pat@gva.es

Recibido el 31 de enero de 2019;
aceptado el 21 de abril de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11217

Cómo citar este trabajo

Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Marfí JF. Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia. Farm Hosp. 2019;43(4):140-5.

Resumen

Objetivo: Elaborar un protocolo de uso de fármacos antipsicóticos en pacientes institucionalizados que presenten alteraciones conductuales que incluya criterios de prescripción y deprescripción y valorar su aplicabilidad en el ámbito de los centros sociosanitarios.

Método: El protocolo de actuación se elaboró por consenso de un equipo interdisciplinar a partir de una búsqueda bibliográfica de las propuestas publicadas sobre el uso de antipsicóticos en estos pacientes. La valoración de su aplicabilidad en la deprescripción de antipsicóticos se realizó mediante un estudio prospectivo antes-después con un seguimiento de 6 meses tras la intervención en una residencia para personas mayores dependientes.

Resultados: Se elaboró un protocolo que incluye criterios de prescripción y deprescripción de antipsicóticos. La intervención se realizó sobre 35 pacientes, 21 (60%) de las cuales eran mujeres. La retirada del tratamiento antipsicótico fue completa en 28 pacientes (80%) y se redujo a la mínima dosis eficaz en 7 (20%). El tratamiento se reinició en 2 pacientes por agravamiento de los síntomas. Los resultados de la evaluación conductual previa y a los 6 meses indicaron que no se produjeron modificaciones significativas en dichas alteraciones ($12,91 \pm 12,80$ frente a $13,76 \pm 16,68$; $p=0,124$).

Conclusiones: El establecimiento de un protocolo que incluya criterios de prescripción y deprescripción, unido a la incorporación del farmacéutico en el equipo interdisciplinar, puede ser una herramienta eficaz para mejorar el uso de este tipo de medicamentos en los pacientes institucionalizados con demencia.

Abstract

Objective: To develop a clinical protocol for the use of antipsychotic drugs in dementia patients with behavioral disturbances that includes prescribing and deprescribing criteria and to assess its applicability in long-term care institutions.

Method: The protocol was developed from an interdisciplinary perspective based on a literature search of the published proposals on antipsychotic drug use in dementia patients. Its applicability to the antipsychotic deprescribing process was assessed in a single center in a prospective before-after study with a follow-up of 6 months after the intervention study.

Results: A protocol was developed that includes prescribing and deprescribing criteria. The intervention was performed in 35 patients (21 [60%] female). Antipsychotic treatment was completely withdrawn in 28 patients (80%) and was reduced to the minimum effective dose in 7 (20%). Treatment was resumed in 2 patients due to worsening symptoms. The pre- and 6-month post-test results showed that there were no significant changes in neuropsychiatric symptoms (12.91 ± 12.80 vs 13.76 ± 16.68 ; $P=0.124$).

Conclusions: The establishment of a protocol that includes prescribing and deprescribing criteria, in combination with the incorporation of a pharmacist in the multidisciplinary team, can be effective in improving the use of these drugs in elderly dementia patients in long-term care institutions.

PALABRAS CLAVE

Antipsicóticos; Deprescripción; Síntomas conductuales; Enfermedad de Alzheimer; Demencia; Centro sociosanitario.

KEYWORDS

Antipsychotic agents; Deprescribing; Behavioral symptoms; Alzheimer's disease; Dementia; Nursing homes.



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

Introducción

La demencia es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a un elevado porcentaje de personas mayores. El número de pacientes con demencia en 2016 se cifró en 47 millones de personas en todo el mundo y se estima que en el año 2050 puede llegar a 131 millones¹. Durante el curso de la enfermedad, el 20-30% de estos pacientes presentan alteraciones conductuales^{2,3}. Si el paciente con demencia se encuentra institucionalizado, estos síntomas pueden aparecer hasta en un 80% de los mismos^{4,5} y se producen con más frecuencia a medida que progresa la enfermedad⁶.

Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) comprenden un grupo de alteraciones que se pueden dividir en:

- Trastornos del estado de ánimo, como la aparición de depresión, ansiedad y apatía o indiferencia.
- Trastornos o síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones.
- Aparición de conductas motoras aberrantes como vagabundeo, deambulación errática o comportamiento inadecuado.
- Aparición de conductas inapropiadas como agitación, agresión, desinhibición o euforia.

Estos SPCD afectan considerablemente a los pacientes y son causa de estrés en el cuidador, aumentan el riesgo de institucionalización y disminuyen la calidad de vida^{7,8}.

Las principales guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas recomiendan el uso de terapias no farmacológicas como primera opción terapéutica ante la aparición de estos síntomas o en presencia de sintomatología leve⁹⁻¹¹. En el caso de que los síntomas no puedan ser controlados, existan delirios o alucinaciones o los síntomas sean tan graves que puedan afectar gravemente al cuidador o al mismo enfermo, las guías recomiendan la utilización de antipsicóticos para su control¹². Asimismo, estas mismas guías establecen el inicio del tratamiento a dosis bajas, titulándola estrechamente hasta llegar a la dosis necesaria para controlar los síntomas^{9,12}.

El uso de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas conductuales se ha asociado a la aparición de efectos adversos graves, el empeoramiento de los síntomas cognitivos¹³ y a un aumento de la mortalidad en este tipo de pacientes^{8,14,15}. En cuanto a su eficacia, los distintos estudios muestran una evidencia modesta en el control de algunos de los síntomas como la desorientación, el retraimiento, la incontinencia y la deambulación errática⁵. Por todo ello, las guías clínicas sugieren que el tratamiento antipsicótico debe disminuirse y/o retirarse pasados entre 3 y 6 meses desde el control de los síntomas^{8,9}.

A pesar de estas indicaciones, la utilización de antipsicóticos en los pacientes institucionalizados con demencia sigue siendo elevada y su frecuencia de uso oscila entre el 20-30%^{2,7,16-18}, siendo esta proporción más elevada si se trata de pacientes con demencia severa en la que la frecuencia de uso aumenta hasta el 45%¹⁷.

Diferentes estudios han abordado la deprescripción del tratamiento de antipsicóticos en este tipo de pacientes en diferentes situaciones clínicas^{14,19,21}. Otros estudios sugieren que las terapias no farmacológicas disminuyen el uso de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia²² y se han realizado diversos estudios clínicos que indican que la retirada del tratamiento antipsicótico no produce empeoramiento de los SPCD^{20,23}.

En línea con lo expuesto, se estableció como objetivo principal elaborar un protocolo de uso de fármacos antipsicóticos y valorar su aplicabilidad en la deprescripción de estos fármacos en pacientes institucionalizados con demencia.

Métodos

Para la elaboración del protocolo de utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia se formó un equipo multidisciplinar compuesto por farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria pertenecientes a servicios de farmacia hospitalarios integrados en centros sociosanitarios, médicos de centros sociosanitarios, coordinadores de enfermería y psicólogos. El primer paso fue la realización de una búsqueda de la literatura disponible en MEDLINE en idiomas inglés y español (desde 1966 hasta febrero de 2013). La estrategia de búsqueda utilizada incluyó los siguientes términos: antipsicóticos, síntomas conductuales, demencia, enfermedad de Alzheimer, paciente anciano y síntomas neuropsiquiátricos. Tras la revisión y valoración de la evidencia disponible^{9,18,20,22,24}, se redactó

una propuesta de protocolo, que fue examinada por el equipo multidisciplinar formado en cuatro reuniones presenciales. Se consideró consensado cuando se conseguía un acuerdo superior al 90% en cada uno de los puntos del protocolo.

Para la valoración de la aplicabilidad y eficacia del protocolo en la deprescripción de medicamentos antipsicóticos en pacientes con demencia, se diseñó un estudio prospectivo antes-después de un año de duración en una residencia para personas mayores dependientes de 120 usuarios ubicada en la Comunidad Valenciana.

Dicho estudio valoró la eficacia de la reducción y/o suspensión del tratamiento antipsicótico en pacientes institucionalizados con demencia que cumplieren los criterios de deprescripción incluidos en el protocolo elaborado, y que se especifican en el bloque de resultados. El estudio incluía la reducción progresiva del tratamiento antipsicótico mediante las pautas estandarizadas de deprescripción incluidas en el protocolo. Tras la intervención, a los pacientes se les realizaba un seguimiento de la misma durante 6 meses, valorando la variación en los SPCD mediante el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings adaptado al paciente institucionalizado (NPI-NH)²⁵ y la necesidad de reintroducir el tratamiento por reaparición de sintomatología conductual.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados fueron los siguientes:

Se incluyeron aquellos pacientes ancianos con demencia y tratados con uno o más antipsicóticos que cumplieren los criterios de deprescripción definidos en el protocolo.

No se incluyeron aquellos pacientes con demencia y tratados con antipsicóticos que presentaran delirios y/o alucinaciones en el momento de iniciar el estudio o que padecieran una patología psiquiátrica previa.

Las variables recogidas en la población de estudio fueron: edad, sexo, tipo de demencia, estado cognitivo mediante Miniexamen Cognoscitivo de Lobo²⁶, estado funcional mediante el índice de Barthel, y presencia e intensidad de SPCD mediante NPI-NH antes y a los 6 meses de la intervención. También se recogieron los datos del tipo de antipsicótico utilizado, dosis, duración del tratamiento e indicación para la cual estaban prescritos. En los pacientes en que fue necesario reintroducir el tratamiento antipsicótico se recogió el fármaco seleccionado, la dosis y el motivo de reinicio. Los datos se obtuvieron de la historia clínica sociosanitaria de cada uno de los usuarios, de la información recogida en la valoración geriátrica integral y de la historia farmacoterapéutica disponible en el servicio de farmacia.

Análisis estadístico

Para los estadísticos descriptivos se calcularon valores de media aritmética, desviación estándar y rango de valores máximo y mínimo para las variables cuantitativas. En el caso de las variables categóricas se recogió la frecuencia. Para el análisis de la efectividad de la intervención se realizó una prueba de la *t* de Student para datos apareados con los valores del cuestionario NPI-NH previos y posteriores a la intervención. Los resultados estadísticos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago IL).

Resultados

En primer lugar, el equipo multidisciplinar anteriormente citado elaboró y consensó un protocolo de utilización de fármacos antipsicóticos en pacientes mayores con demencia y trastornos de conducta asociados, que incorporaba tanto criterios de prescripción como de deprescripción. Tras la revisión de la bibliografía y de la evidencia disponible se redactó el protocolo y se estableció un algoritmo de decisión que incluye los siguientes puntos (Figura 1):

1. Descarte de causas orgánicas/ambientales que pudieran producir alteraciones conductuales.
2. Inicio de estrategias no farmacológicas establecidas por el psicólogo del centro.
3. En caso de no eficacia de las estrategias no farmacológicas, inicio de tratamiento antipsicótico indicando y evidenciando en qué casos el mismo no muestra eficacia.
4. Establecimiento como criterio principal de prescripción de un antipsicótico si el trastorno resulta especialmente peligroso para el usuario o el cuidador, y cuando la agitación está asociada a delirio y/o psicosis.

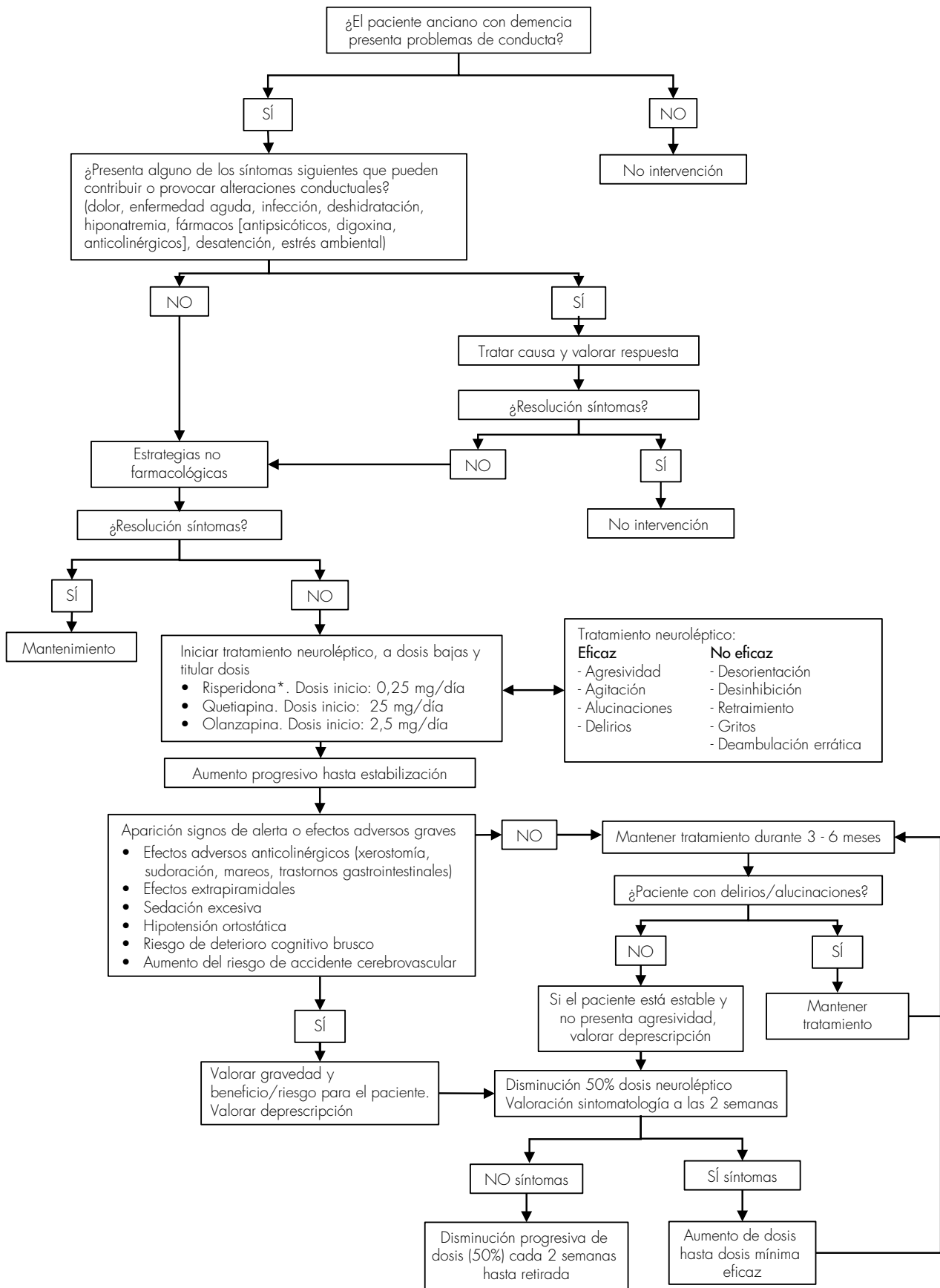


Figura 1. Algoritmo de utilización de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia. *Considerado fármaco de primera elección.

5. Establecimiento de criterios de selección de antipsicóticos, dosis iniciales, dosis máximas y periodos mínimos de tratamiento antes del aumento progresivo de dosis.
6. Indicación de criterios de alarma y efectos adversos que debe vigilar el equipo sanitario durante el tratamiento con antipsicóticos.
7. Valoración de la eficacia y seguridad del tratamiento tras su inicio, después de las diferentes modificaciones de dosis y una vez estabilizado el residente mediante la valoración de la historia clínica, registros de NPI-NH y registros de enfermería y auxiliares.
8. Establecimiento de revisiones periódicas una vez estabilizado el paciente para intentar reducir y/o retirar el tratamiento. Se estableció un periodo de 6 meses tras la estabilización de los síntomas para iniciar la deprescripción.
9. Establecimiento de criterios de selección de pacientes con tratamiento antipsicótico instaurado susceptibles de reducción/retirada de tratamiento. Los criterios incluidos fueron los siguientes:
 - Pacientes sin modificación del tratamiento antipsicótico durante más de un año.
 - Pacientes estables tras 6 meses de tratamiento.
 - Pacientes que presentaran efectos adversos graves al tratamiento antipsicótico.
 - Pacientes en tratamiento con un neuroléptico típico.
 - Pacientes con prescripción de más de un antipsicótico.
 - Pacientes con deterioro funcional avanzado y demencia avanzada (estadio 7 en la Global Deterioration Scale).
10. Establecimiento de pautas estandarizadas de reducción del tratamiento que se muestran en la figura 1.
11. Seguimiento de la reagudización de los síntomas y, si es necesario, aumentar la dosis o reiniciar el tratamiento antipsicótico.
12. Tras 6 meses, intentar de nuevo deprescripción del tratamiento.

Los resultados obtenidos para la valoración de la aplicabilidad del protocolo en la deprescripción de antipsicóticos fueron los que se describen a continuación.

Se incluyeron 38 pacientes institucionalizados en una residencia para personas mayores dependientes de 120 usuarios que cumplían los criterios de deprescripción indicados. De los 38, sólo se intervino en 35 (29,1% del total de residentes), 3 pacientes se excluyeron porque presentaban delirios o alucinaciones en el momento de la intervención. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La media de edad de los pacientes sometidos a intervención fue de 82,31 ± 5,81 años y 21 (60%) eran mujeres. Presentaban un deterioro cognitivo de moderado a severo (9,74 ± 10,21) y un nivel de dependencia grave para las actividades de la vida diaria medido mediante el índice de Barthel (33,29 ± 28,62). Los participantes presentaban demencia tipo Alzheimer (16 pacientes; 45,7%), demencia vascular (5 pacientes; 12,3%) y demencia no especificada (14 pacientes; 40%). Las causas recogidas en

la historia clínica por la cual estaba prescrito el tratamiento neuroléptico eran las siguientes: presencia de agitación o agresión (24 pacientes), insomnio (5 pacientes), apatía y ansiedad (2 pacientes) y otra sintomatología conductual (4 pacientes).

Se consiguió retirar el tratamiento antipsicótico a un total de 28 pacientes (80%) y se redujo el tratamiento a la mínima dosis eficaz en los 7 pacientes restantes (20%). Los neurolépticos más utilizados fueron risperidona y quetiapina. La tabla 2 muestra los antipsicóticos sobre los que se realizó la intervención y la dosis media de tratamiento al inicio de la intervención.

Se realizó un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses para comprobar la efectividad de la retirada del tratamiento, la necesidad de reiniciar su administración y una valoración de la sintomatología conductual mediante la realización de un nuevo NPI-NH y su comparación con los valores de NPI-NH previos a la intervención.

Durante el periodo de seguimiento fue necesario reiniciar el tratamiento antipsicótico únicamente en 2 pacientes por empeoramiento significativo de la sintomatología conductual, por lo que se les prescribió de nuevo un neuroléptico. El resto de los pacientes no sufrió alteraciones significativas de conducta. La valoración de esta sintomatología previa a la deprescripción y a los 6 meses de la intervención mediante el cuestionario NPI-NH no mostró diferencias estadísticamente significativas (12,91 ± 12,80 frente a 13,76 ± 16,68; $p=0,1245$) (Tabla 3).

Tabla 2. Tipo de antipsicótico sobre el que se realiza la intervención y dosis media

Antipsicótico prescrito	N.º de pacientes (%)	Dosis media (rango)
Risperidona	14 (40,0%)	1,2 mg/día (0,5-2,0 mg/día)
Quetiapina	10 (28,6%)	80,0 mg/día (50,0-200,0 mg/día)
Olanzapina	5 (14,3%)	5,5 mg/día (2,5-7,5 mg/día)
Haloperidol	4 (11,4%)	1,0 mg/día (0,5-2,0 mg/día)
Otros	2 (5,7%)	

Tabla 3. Comparación de sintomatología conductual previa y posterior a la intervención

NPI-NH previo	NPI-NH posterior	Prueba de t de Student datos apareados (grado de significación)
12,91 ± 12,80	13,76 ± 16,68	$p=0,1245$ (No significativo)

NPI-NH: Cuestionario Inventario Neuropsiquiátrico para paciente institucionalizado.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con intervención y motivos por los que se incluyen en el protocolo de deprescripción

	Media ± DE n=35 pacientes	Frecuencia n=35 pacientes
Edad (años)	82,31 ± 5,81	
Sexo:		
Hombres		14 (40%)
Mujeres		21 (60%)
Estado cognitivo (MEC)	9,74 ± 10,21	
Actividades de la vida diaria (Índice de Barthel)	33,29 ± 28,62	
NPI-NH previo a la intervención	12,91 ± 12,80	
Motivo de deprescripción		Número de pacientes
Pacientes sin modificación de tratamiento > 1 año		16
Pacientes estables tras 6 meses de tratamiento		7
Aparición de efectos adversos graves asociados al tratamiento antipsicótico		6
Pacientes tratados con un neuroléptico típico		4
Pacientes tratados con más de un neuroléptico		2

DE: desviación estándar; MEC: Miniexamen cognoscitivo de Lobo; NPI-NH: Cuestionario Inventario Neuropsiquiátrico para paciente institucionalizado.

Discusión

Este trabajo muestra que es posible la realización y aplicación de un protocolo consensuado de utilización de antipsicóticos en la demencia incorporando aspectos recogidos en la valoración geriátrica integral, de fácil obtención para los profesionales. Este protocolo sigue las recomendaciones de las principales guías de utilización de antipsicóticos en pacientes con demencia e intenta adaptarse al ámbito asistencial del paciente institucionalizado proporcionando herramientas útiles y basadas en la evidencia^{9,12}. Se trata de un protocolo interdisciplinar que permite la valoración del residente desde una vertiente multidimensional.

El presente estudio muestra que el establecimiento de unos criterios y pautas estandarizadas de deprescripción de estos medicamentos puede ser efectiva. Recientes estudios²⁷ objetivan, de forma similar a los resultados obtenidos en este trabajo, que la reducción o retirada de antipsicóticos en pacientes institucionalizados seleccionados es eficaz y no provoca cambios significativos en el comportamiento de dichos pacientes.

Una reciente publicación de la Cochrane Collaboration⁸, que aborda la retirada del tratamiento antipsicótico frente a la continuidad del mismo en pacientes con demencia²⁸, indica que la selección de los pacientes junto con criterios estandarizados de disminución progresiva de dosis pueden contribuir a la reducción de estos tratamientos en este tipo de pacientes. Dicha revisión indica que la deprescripción no tiene efecto o es de poca importancia en la función cognitiva, tiene un efecto poco relevante sobre los síntomas psicológicos y conductuales y no existe evidencia de que pueda producir una disminución de la mortalidad. En el estudio descrito en este artículo, los resultados muestran que no se produjeron modificaciones significativas en los SPCD, puesto que los valores del cuestionario de conducta NPI-NH no se modificaron de manera estadísticamente significativa y, porque tras el seguimiento de 6 meses, no fue necesario reiniciar o aumentar de nuevo la dosis en 33 de 35 pacientes (94%). En este estudio no se recogió la repercusión sobre la capacidad cognitiva, por lo que no puede valorarse si la retirada del tratamiento tuvo influencia en la misma.

Revisiones sistemáticas de intervenciones para reducir la prescripción inadecuada de antipsicóticos en pacientes institucionalizados muestran que dichas intervenciones pueden ser efectivas en el corto plazo. Aunque es cierto que estas actuaciones deberían confirmarse con estudios a largo plazo²⁹, entendemos que en personas mayores con alto grado de dependencia, como las incluidas en esta muestra, esta necesidad queda en un segundo plano y debe priorizarse la adecuación del tratamiento a la situación del paciente, optimizando su seguridad. Nuestro estudio de intervención muestra que, al menos en un periodo de seguimiento de 6 meses en cada paciente, no se producen cambios significativos en su comportamiento tras una reducción o retirada del tratamiento antipsicótico.

En este estudio no se incluyeron como pacientes susceptibles de intervención aquellos que presentaban delirios y/o alucinaciones. La recomendación sobre el manejo del tratamiento de estos pacientes es intentar reducirlo a los 6 meses y, si no es posible, mantener la mínima dosis eficaz de forma indefinida²⁴ debido a que presentan un riesgo de recaída mayor que los que no padecen esta sintomatología³⁰.

Bibliografía

1. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, Quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Dis Int* [Internet]. 2016 [consultado 15/1/2019];1-140. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>.
2. Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Vastila L, Doshi JA, Levens SR, Shea DG, et al. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med*. 2005;165:1280-5.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in dementia and Mild cognitive impairment. Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
4. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: Update on Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Persons with Dementia.

Limitaciones

Se trata de un estudio de intervención, y no comparativo frente a un grupo control, lo que no permite establecer una relación causal. El número de pacientes es bajo y se ha realizado en un único centro, por lo que, aunque los resultados son satisfactorios y están en línea con otros estudios³¹, los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a todo el colectivo de pacientes institucionalizados con demencia. No obstante, los resultados obtenidos indican la necesidad de abordar el tratamiento de estos síntomas y la revisión periódica de los mismos para mejorar su uso en los pacientes ancianos con demencia.

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que es posible consensuar y aplicar, desde una perspectiva interdisciplinar, un protocolo de utilización de antipsicóticos que incluye su deprescripción en pacientes institucionalizados con demencia. El establecimiento de criterios de deprescripción, de pautas estandarizadas de retirada y de seguimiento de los pacientes contribuye a la consecución de los objetivos marcados.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

VI Congreso de Atención Sanitaria al Paciente Crónico, organizado por la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Sevilla: 27, 28 y 29 de marzo de 2014.

Aportación a la literatura científica

Los antipsicóticos se utilizan en la práctica clínica para el control y manejo de los síntomas psicológicos y conductuales que pueden aparecer a lo largo del transcurso de la demencia. Las tasas de utilización de antipsicóticos son elevadas en este colectivo de pacientes. En muchos casos, una vez controlados los síntomas conductuales, el tratamiento con estos fármacos se mantiene durante largos periodos de tiempo, pese a que las principales guías clínicas de tratamiento de la enfermedad recomiendan su disminución progresiva y su retirada siempre que sea posible.

El presente trabajo pretende dar a conocer cómo el establecimiento de un protocolo de prescripción y deprescripción de antipsicóticos en la práctica clínica, incluyendo una guía de cuándo deprescribir y un seguimiento de la intervención por parte de un equipo multidisciplinar en el que participa un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, es efectivo para disminuir y retirar el tratamiento y, de esta forma, minimizar el riesgo de efectos adversos.

- Neuropsychopharmacology [Internet]. 2008 [consultado 20/1/2019];33(5):957-70. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/1301492>
5. Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: A systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25(2):185-203.
6. Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: Prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(5):504-12.
7. Foebel AD, Liperoti R, Onder G, Finne-Soveri H, Henrard JC, Lukas A, et al. Use of Antipsychotic Drugs Among Residents With Dementia in European Long-Term Care Facilities: Results From the SHELTER Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(12):911-7.
8. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klimová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review.

- Neuropsychiatr Dis Treat [Internet]. 2018 [consultado 12/6/2018];14:1211-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785112>
9. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2012 [consultado 23/12/2018];11(1):78-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856452>
 10. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2015;44(1):25-33.
 11. Moore A, Patterson C, Lee I, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* [Internet]. 2014 [consultado 12/1/2019];60:433-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020644/>
 12. Reus VI, Fochtman IJ, Eyley AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, *et al*. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6.
 13. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, *et al*. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):831-9.
 14. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, *et al*. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 [consultado 20/6/2018];8(2):151-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138567>
 15. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia. Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Am Med Assoc*. 2005;294(15):1934-43.
 16. Chen Y. Unexplained Variation Across US Nursing Homes in Antipsychotic Prescribing Rates. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 [consultado 18/12/2018];170(11):89-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897009/>
 17. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, *et al*. Antipsychotic Use in Dementia: Is There a Problem and Are There Solutions? *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):170-81.
 18. Larrayadieu A, van Kan GA, Piau A, Martin MS, Nourhashemi F, Rolland Y, *et al*. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: A cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing*. 2011;40(3):368-75.
 19. Westbury J, Jackson S, Gee P, Peterson G. An effective approach to decrease antipsychotic and benzodiazepine use in nursing homes: The RedUSe project. *Int Psychogeriatrics*. 2010;22(1):26-36.
 20. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, *et al*. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (The DART-AD Trial). *PLoS Med*. 2008;5(4):e76.
 21. Ruths S, Straand J, Nygaard H, Bjorvatn B, Pallesen S. Effect of Antipsychotic Withdrawal on Behavior and Sleep / Wake Activity in Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized, Placebo-Controlled; Double-Blinded Study. The Bergen District Nursing Home Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1737-43.
 22. Fossey J. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2006 [consultado 1/2/2019];332(7544):756-61. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38782.575868.7C>
 23. Pan YJ, Wu CS, Gau SS, Chan HY, Banerjee S. Antipsychotic Discontinuation in Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014 [consultado 16/2/2019];37(3-4):125-40. Disponible en: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000355418>
 24. Alexopoulos G, Streim J, Carpenter D, Docherty J. Using Antipsychotic Agents in Older Patients. *J Clinical Psychiatry*. 2004;65(Suppl 2):1-106.
 25. Wood S, Cummings JL, Hsu MA, Barclay T, Wheatley MV, Yarema KT, *et al*. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents: Characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2000 [consultado 23/12/2018];8(1):75-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00019442-200002000-00010>
 26. Lobo A, Ezquerro J, Gómez F, Sala JM, Seva A. El "Mini-Examen Cognoscitivo": un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1979;3:189-202.
 27. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, *et al*. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2018 [consultado 12/3/2019];19(7):592-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.05.002>
 28. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel M, De Sutter A, Vander Stichele R, Declercq T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD007726.
 29. Thompson Coon J, Abbott R, Rogers M, Whear R, Pearson S, Lang I, *et al*. Interventions to Reduce Inappropriate Prescribing of Antipsychotic Medications in People With Dementia Resident in Care Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014 [consultado 22/3/2019];15(10):706-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.06.012>
 30. Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz SK, Sultzer DL, *et al*. Prediction of Relapse Following Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's disease: The Role of hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2017;174(4):362-9.
 31. Watson-Wolfe K, Galik E, Klinedinst J, Brandt N. Application of the antipsychotic use in dementia assessment audit tool to facilitate appropriate antipsychotic use in long term care residents with dementia. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2014; 35(1):71-6.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia

Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia

Patricia Bravo-José¹, Carmen Isabel Sáez-Lleó¹, Juan Francisco Peris-Martí²

¹Servicio de Farmacia, Residencia de Personas Mayores dependientes Burriana, Castellón, España. ²Servicio de Farmacia, Residencia de Personas Mayores dependientes "La Cañada", Valencia, España.

Author of correspondence

Patricia Bravo José
C/ Albert Einstein, 1
Burriana (Castellón), Spain

Email:
bravo_pat@gva.es

Received 31 January 2019;
Accepted 21 April 2019.
DOI: 10.7399/fh.11217

How to cite this paper

Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Martí JF. Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia. Farm Hosp. 2019;43(4):140-5.

Abstract

Objective: To develop a clinical protocol for the use of antipsychotic drugs in dementia patients with behavioral disturbances that includes prescribing and deprescribing criteria and to assess its applicability in long-term care institutions.

Method: The protocol was developed from an interdisciplinary perspective based on a literature search of the published proposals on antipsychotic drug use in dementia patients. Its applicability to the antipsychotic deprescribing process was assessed in a single center in a prospective before-after study with a follow-up of 6 months after the intervention study.

Results: A protocol was developed that includes prescribing and deprescribing criteria. The intervention was performed in 35 patients (21 [60%] female). Antipsychotic treatment was completely withdrawn in 28 patients (80%) and was reduced to the minimum effective dose in 7 (20%). Treatment was resumed in 2 patients due to worsening symptoms. The pre- and 6-month post-test results showed that there were no significant changes in neuropsychiatric symptoms (12.91 ± 12.80 vs 13.76 ± 16.68 ; $P=0.124$).

Conclusions: The establishment of a protocol that includes prescribing and deprescribing criteria, in combination with the incorporation of a pharmacist in the multidisciplinary team, can be effective in improving the use of these drugs in elderly dementia patients in long-term care institutions.

Resumen

Objetivo: Elaborar un protocolo de uso de fármacos antipsicóticos en pacientes institucionalizados que presenten alteraciones conductuales que incluya criterios de prescripción y deprescripción y valorar su aplicabilidad en el ámbito de los centros sociosanitarios.

Método: El protocolo de actuación se elaboró por consenso de un equipo interdisciplinar a partir de una búsqueda bibliográfica de las propuestas publicadas sobre el uso de antipsicóticos en estos pacientes. La valoración de su aplicabilidad en la deprescripción de antipsicóticos se realizó mediante un estudio prospectivo antes-después con un seguimiento de 6 meses tras la intervención en una residencia para personas mayores dependientes.

Resultados: Se elaboró un protocolo que incluye criterios de prescripción y deprescripción de antipsicóticos. La intervención se realizó sobre 35 pacientes, 21 (60%) de las cuales eran mujeres. La retirada del tratamiento antipsicótico fue completa en 28 pacientes (80%) y se redujo a la mínima dosis eficaz en 7 (20%). El tratamiento se reinició en 2 pacientes por agravamiento de los síntomas. Los resultados de la evaluación conductual previa y a los 6 meses indicaron que no se produjeron modificaciones significativas en dichas alteraciones ($12,91 \pm 12,80$ frente a $13,76 \pm 16,68$; $p=0,124$).

Conclusiones: El establecimiento de un protocolo que incluya criterios de prescripción y deprescripción, unido a la incorporación del farmacéutico en el equipo interdisciplinar, puede ser una herramienta eficaz para mejorar el uso de este tipo de medicamentos en los pacientes institucionalizados con demencia.

KEYWORDS

Antipsychotic agents; Deprescribing; Behavioral symptoms; Alzheimer's disease; Dementia; Nursing homes.

PALABRAS CLAVE

Antipsicóticos; Deprescripción; Síntomas conductuales; Enfermedad de Alzheimer; Demencia; Centro sociosanitario.



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

Dementia is a neurodegenerative disease that affects a large number of older persons. In 2016, there were an estimated 47 million dementia patients worldwide and it has been estimated that in 2050 this figure will rise to 131 million¹. During the course of the disease, between 20% and 30% of these patients exhibit behavioral changes^{2,3}. If the dementia patient is institutionalized, these symptoms can appear in up to 80% of patients^{4,5} and they become more frequent as the disease progresses⁶.

The behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) comprise a group of abnormalities:

- Mood disorders, such as depression, anxiety, and apathy or indifference.
- Psychotic disorders or symptoms, such as delusions and hallucinations.
- Abnormal motor behavior, such as wandering, erratic walking, or inappropriate movements.
- Inappropriate behavior, such as agitation, aggression, disinhibition, or euphoria.

These BPSD significantly affect patients, cause stress in caregivers, increase the risk of institutionalization, and decrease the quality of life^{7,8}.

The main clinical practice guidelines and systematic reviews recommend the use of nonpharmacological therapies as the first therapeutic option after the first appearance of these symptoms or when the patient has mild symptoms⁹⁻¹¹. If the symptoms cannot be controlled, there are delusions or hallucinations, or the symptoms are so severe that they place an immense burden on the caregiver or the patient, the guidelines recommend the use of antipsychotics for their control¹². The same guidelines also recommend starting treatment at low doses with close titration until reaching the dose needed to control the symptoms^{9,12}.

The use of antipsychotics to treat behavioral symptoms in dementia patients has been associated with severe adverse effects, the worsening of cognitive symptoms¹³, and increased risk of mortality^{8,14,15}. Regarding their efficacy, different studies have presented modest evidence of control of symptoms, such as disorientation, withdrawal, incontinence, and erratic walking⁵. For all these reasons, the clinical guidelines suggest that antipsychotic treatment should be tapered or withdrawn after 3 months to 6 months of symptom control^{8,9}.

Despite these suggestions, antipsychotic use in institutionalized dementia patients remains elevated and their use rate ranges from 20% to 30%^{2,7,16-18}. If the patient has severe dementia their use rate can increase to 45%¹⁷.

Several studies have addressed the issue of deprescribing antipsychotic treatment in dementia patients in different clinical situations^{4,19,21}. Other studies have suggested that the use of nonpharmacological therapies may reduce antipsychotic use in institutionalized dementia patients²², and several clinical studies have suggested that the withdrawal of antipsychotic treatment does not worsen BPSD^{20,23}.

Given the foregoing aspects, the main objective of this study was to develop a protocol for antipsychotic use and assess its applicability to the deprescription of these drugs in institutionalized patients with dementia.

Methods

The protocol for antipsychotic use in elderly dementia patients was designed by a multidisciplinary team comprising pharmacists specialized in hospital pharmacy working in hospital pharmacy services integrated in nursing homes, nursing home physicians, nursing coordinators, and psychologists. Firstly, a literature search was conducted of MEDLINE in English and Spanish for the period 1966 to February 2013. The search strategy included the following terms: antipsychotics, behavioral symptoms, dementia, Alzheimer's disease, elderly patient, and neuropsychiatric symptoms. After reviewing and assessing the available evidence^{9,18,20,22,24}, a draft protocol was proposed and examined by the multidisciplinary team in four face-to-face meetings. It was considered that consensus had been reached when each of the points of the protocol were agreed by more than 90% of the team.

To assess the applicability and efficacy of the protocol in deprescribing antipsychotic drugs in dementia patients, a prospective 1-year before-after study was conducted in a nursing home with 120 residents in the Valencian Community (Spain).

The study assessed the efficacy of tapering or withdrawing antipsychotic treatment in institutionalized dementia patients who met the deprescription criteria included in the protocol. These criteria are listed in the results section. The study included the gradual tapering of antipsychotic treatment according to the standardized deprescription guideline set out in the protocol. After the intervention, patients were followed up for 6 months, assessing variations in BPSD using the Cummings Neuropsychiatric Inventory adapted to nursing homes (NPI-NH)²⁵ and the need to resume treatment due to the reappearance of behavioral symptoms.

The inclusion and exclusion criteria were as follows:

- Included: elderly dementia patients treated with one or more antipsychotics who met the deprescription criteria defined in the protocol.
- Excluded: dementia patients treated with antipsychotics with delusions or hallucinations at the start of the study or who had a previous psychiatric condition.

The following variables were collected from the study population: age, sex, type of dementia, cognitive state as assessed using the Mini-examen cognoscitivo de Lobo (MEC)²⁶ functional status assessed using the Barthel index, and presence and intensity of BPSD using the pre- and 6-months post-intervention NPI-NH scores. Data were also collected on the type of antipsychotic used, dose, treatment duration, and indication for which it was prescribed. If treatment needed to be resumed, data were collected on the selected drug, dose, and reason for resuming treatment. Data were obtained from each resident's clinical history available in the nursing home, from the information obtained in the comprehensive geriatric assessment, and from the pharmacotherapeutic history available in the pharmacy service.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as arithmetic mean, standard deviation, and minimum and maximum range. Categorical variables are expressed as frequencies. The effectiveness of the intervention was analyzed using the Student *t*-test for paired data using the NPI-NH scores pre- and post-intervention. All statistical analyses were conducted using the SPSS 15.0 software package (SPSS, Chicago IL).

Results

The aforementioned multidisciplinary team designed and reached a consensus on a protocol for the use of antipsychotic drugs in elderly patients with dementia and associated behavioral disorders. The protocol incorporated criteria for their prescription and deprescription. After reviewing the literature and the available evidence, the protocol was drafted and a decision algorithm was designed that includes the following points (Figure 1):

1. Discard organic/environmental causes that could potentially produce behavioral disturbances.
2. Initiate nonpharmacologic strategies established by the center's psychologist.
3. If nonpharmacological strategies are ineffective, start antipsychotic treatment, report the cases where these strategies were ineffective, and provide supporting evidence.
4. Establish the main prescription criteria for an antipsychotic as follows: the disorder is especially dangerous for the patient or caregiver; and agitation is associated with delirium or psychosis.
5. Establish antipsychotic selection criteria, initial doses, maximum doses, and minimum periods of treatment before gradually increasing doses.
6. Outline warning signs and adverse effects which will be monitored by the healthcare team during antipsychotic treatment.
7. Assess treatment effectiveness and safety after start the treatment, after dose modifications and stabilization achieved using the clinical history, NPI-NH records, and nursing and auxiliary records.
8. Establish periodic examinations once the patient has stabilized with the aim of tapering or withdrawing treatment. A 6-month period after the stabilization of symptoms was established before starting deprescription.
9. Establish selection criteria for patients with antipsychotic treatment who are suitable for the tapering or withdrawal of treatment. Inclusion criteria included were as follows:
 - Patients without antipsychotic treatment modification for more than one year.

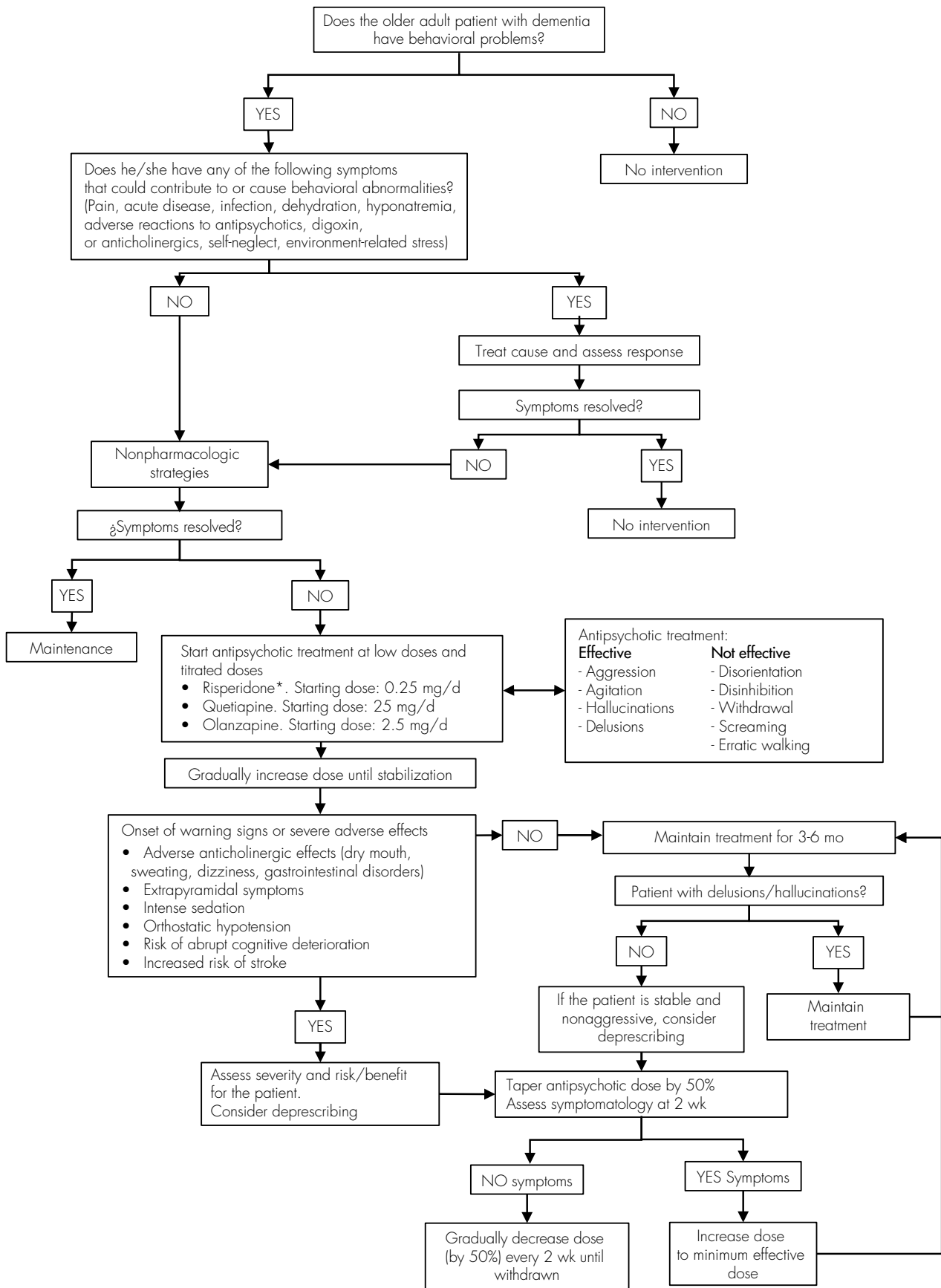


Figure 1. Algorithm for antipsychotic use in institutionalized patients with dementia. *First election drug.

- Stable patients after 6 months of treatment.
 - Patients with severe adverse reactions to antipsychotic treatment.
 - Patients under treatment with a typical antipsychotic.
 - Patients prescribed with more than one antipsychotic.
 - Patients with advanced functional impairment and advanced dementia (stage 7 on the Global Deterioration Scale).
10. Establish standardized guidelines for tapering treatment (see Figure 1).
 11. Follow up if symptoms recur. If needed, increase dose or resume antipsychotic treatment.
 12. After 6 months, try deprescription again.

The outcomes of applying the antipsychotic deprescription protocol were as follows:

The deprescription criteria were met by 38 institutionalized patients residing in a nursing home with 120 residents. Of the 38 patients, 35 underwent intervention (29.1% of all the residents). Three patients were excluded because they had delusions or hallucinations at the time of the intervention. Table 1 shows the baseline characteristics of the patients. The patients who underwent intervention had a mean age of 82.31 ± 5.81 years and 21 (60%) of these patients were women. They had moderate to severe cognitive deterioration (9.74 ± 10.21) and severe dependence in relation to activities for daily living as measured using the Barthel index (33.29 ± 28.62). The participants were diagnosed with Alzheimer's disease (16 patients, 45.7%), vascular dementia (5 patients, 12.3%), and non-specific dementia (14 patients, 40%). According to the clinical history, antipsychotic treatment was prescribed for the following reasons: agitation or aggression (24 patients), insomnia (5 patients), apathy and anxiety (2 patients), and other behavioral symptoms (4 patients).

Antipsychotic treatment was withdrawn in 28 patients (80%) and treatment was tapered to the minimum effective dose in the remaining 7 patients (20%). The most commonly used antipsychotics were risperidone and quetiapine. Table 2 shows the antipsychotics to which the intervention was applied and the average number of treatment doses at the start of the intervention.

A minimum follow-up period of 6 months was established to assess the effectiveness of withdrawal of treatment, the need to resume treatment, and behavioral symptomatology pre- and post-intervention using the NPI-NH.

During the follow-up period, only 2 patients experienced a significant worsening of behavioral symptoms such that antipsychotic treatment had to be resumed. The remaining patients did not experience significant behavioral abnormalities. No statistically differences were found in symptomatology between the pre- and post-intervention periods as assessed using the NPI-NH (12.91 ± 12.80 vs 13.76 ± 16.68 ; $P=0.1245$) (Table 3).

Table 2. Type of antipsychotic used during the intervention and average dose

Prescribed antipsychotic	No. of patients, %	Average dose, range
Risperidone	14 (40.0%)	1.2 mg/d (0.5-2.0 mg/d)
Quetiapine	10 (28.6%)	80.0 mg/d (50.0-200.0 mg/d)
Olanzapine	5 (14.3%)	5.5 mg/d (2.5-7.5 mg/d)
Haloperidol	4 (11.4%)	1.0 mg/d (0.5-2.0 mg/d)
Others	2 (5.7%)	

Table 3. Behavioral symptoms pre- and post-intervention

NPI-NH score pre-intervention	NPI-NH score post-intervention	Student t for paired data (significance)
12.91 ± 12.80	13.76 ± 16.68	$P=0.125$ (Non significant)

NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory Nursing Homes.

Discussion

This study shows the feasibility of designing and applying a consensual protocol for the use of antipsychotics in patients with dementia. The protocol incorporates data collected from the comprehensive geriatric assessment that healthcare professionals can easily obtain. This protocol follows the recommendations of the main guidelines for the use of antipsychotics in dementia patients, is adapted to the institutionalized patient care setting, and provides useful evidence-based tools^{9,12}. This interdisciplinary protocol allows to evaluate residents from a multidimensional perspective.

The present study shows that the establishment of standardized criteria and guidelines for the deprescription of these medications can be effective. The results of a recent study²⁷ are similar to those of the present study: the tapering or withdrawal of antipsychotics in selected institutionalized patients is effective and does not cause significant behavioral changes in these patients.

The Cochrane Collaboration recently published an update on withdrawal vs continuation of antipsychotic treatment in dementia patients²⁸. It suggested that patient selection and standardized criteria for the gradual tapering of dose can contribute to treatment reduction in these patients. This update suggested that deprescription may make little or no difference to overall cognitive function, has a small effect on psychological and behavioral symptoms, and that there is insufficient evidence to suggest that it may decrease mortality. The results of the present study show that there were no statistical differences in BPSD between the pre- and post-intervention periods as assessed using the NPI-NH. In addition, the results of the 6-month

Table 1. Baseline characteristics of the patients undergoing intervention and reasons for their inclusion in the deprescription protocol

	Mean \pm SD n=35 patients	Percentage n=35 patients
Age, years	82.31 ± 5.81	
Sex:		
Men		14 (40%)
Women		21 (60%)
Cognitive state (MEC)	9.74 ± 10.21	
Activities of daily living (Barthel index)	33.29 ± 28.62	
Pre-intervention NPI-NH score	12.91 ± 12.80	
Reason for deprescription	Number of patients	
Patients without treatment modification at > 1 year	16	
Stable patients after 6 months treatment	7	
Severe adverse effects associated with antipsychotic treatment	6	
Patients treated with a typical antipsychotic	4	
Patients treated with > 1 antipsychotic	2	

MEC: Miniexamen cognoscitivo de Lobo; NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory Nursing Homes; SD: standard deviation.

follow-up period showed that it was not necessary to resume or increase the dose again in 33 of 35 patients (94%). The present study did not address the effect of treatment withdrawal on cognitive capacity and therefore no conclusions can be drawn in this regard.

Systematic reviews have shown that short-term interventions to reduce inappropriate antipsychotic prescriptions in institutionalized patients can be effective. Although the results of these interventions should be confirmed by long-term studies²⁹, in highly dependent elderly people, such as those included in the sample, this need is a secondary priority compared to the need to match treatment to the patient's condition while optimizing patient safety. This intervention study found no significant changes in behavior after the tapering or withdrawal of antipsychotic treatment during a 6-month follow-up period.

Patients with delusions or hallucinations were excluded from the intervention. It is recommended that the treatment management of these patients should aim to reduce the dose by 6 months; however, if this is not possible, then the minimum effective dose should be maintained indefinitely²⁴ because of the high relapse risk in these patients compared to those who do not have this symptomatology³⁰.

Limitations

This study was a non-comparative interventional study with no control group, and therefore no causal relationships can be inferred. The number of patients was low and the study was conducted in a single center. Thus, although the results were satisfactory and in line with other studies³¹, it may not be possible to extrapolate them to all institutionalized dementia patients. However, the results suggest the need to address the treatment of these symptoms and their periodic examination to improve treatment in elderly dementia patients.

Conclusions

The results of this study show that a multidisciplinary team can reach consensus and apply a protocol for the use of antipsychotics that includes their

deprescription in institutionalized dementia patients. The establishment of criteria for deprescription, standardized withdrawal guidelines, and patient follow-up contributes to the development of a clinical protocol for the use of antipsychotic drugs in elderly institutionalized dementia patients.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Presentation in Congresses

VI Congreso de Atención Sanitaria al paciente Crónico, organized by Sociedad Española de Medicina Interna and Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Seville (Spain): 27, 28, and 29 March, 2014.

Contribution to the scientific literature

Antipsychotics are used in clinical practice to control and manage behavioral and psychological symptoms that may appear throughout the course of dementia. Antipsychotic use rates are elevated in this group of patients. Once the behavioral symptoms are controlled, treatment with these drugs is typically maintained for long periods despite the main clinical guidelines for the treatment of dementia recommending their gradual reduction and withdrawal whenever possible.

The present study describes an antipsychotic prescribing and deprescribing protocol used in clinical practice. It includes guidelines on deprescribing. It also describes follow-up by a multidisciplinary team that includes a pharmacist specialized in hospital pharmacy. The study shows that the protocol is effective for the reduction and withdrawal of treatment, thereby decreasing the risk of adverse effects.

Bibliography

- Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, Quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Dis Int* [Internet]. 2016 [accessed 15/1/2019];1-140. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>.
- Briesacher BA, Limcangco MR, Simoni-Wastila L, Doshi JA, Levens SR, Shea DG, et al. The quality of antipsychotic drug prescribing in nursing homes. *Arch Intern Med*. 2005;165:1280-5.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in dementia and Mild cognitive impairment. Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
- Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: Update on Use of Antipsychotic Drugs in Elderly Persons with Dementia. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2008 [accessed 20/1/2019];33(5):957-70. Available at: <http://www.nature.com/articles/1301492>
- Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: A systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25(2):185-203.
- Brodsky H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: Prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(5):504-12.
- Foebel AD, Liperoti R, Onder G, Finne-Soveri H, Henrard JC, Lukas A, et al. Use of Antipsychotic Drugs Among Residents With Dementia in European Long-Term Care Facilities: Results From the SHELTER Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(12):911-7.
- Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2018 [accessed 12/6/2018];14:1211-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785112>
- Azermi M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2012 [accessed 23/12/2018];11(1):78-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856452>
- Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2015;44(1):25-33.
- Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* [Internet]. 2014 [accessed 12/1/2019];60:433-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020644/>
- Reus VI, Fochtmann LJ, Eyer AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):543-6.
- Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):831-9.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009 [accessed 20/6/2018];8(2):151-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138567>
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia. Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Am Med Assoc*. 2005;294(15):1934-43.
- Chen Y. Unexplained Variation Across US Nursing Homes in Antipsychotic Prescribing Rates. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 [accessed 18/12/2018];170(1):89-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2897009/>
- Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, et al. Antipsychotic Use in Dementia: Is There a Problem and Are There Solutions? *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):170-81.
- Larayadieu A, van Kan GA, Piau A, Martin MS, Nourhashemi F, Rolland Y, et al. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: A cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing*. 2011;40(3):368-75.
- Westbury J, Jackson S, Gee P, Peterson G. An effective approach to decrease antipsychotic and benzodiazepine use in nursing homes: The RedUSe project. *Int Psychogeriatrics*. 2010;22(1):26-36.

20. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, *et al.* A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (The DART-AD Trial). *PLoS Med.* 2008;5(4):e76.
21. Ruths S, Straand J, Nygaard H, Bjorvatn B, Pallesen S. Effect of Antipsychotic Withdrawal on Behavior and Sleep / Wake Activity in Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study. *The Bergen District Nursing Home Study. J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1737-43.
22. Fossey J. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2006 [accessed 1/2/2019];332(7544):756-61. Available at: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38782.575868.7C>
23. Pan YJ, Wu CS, Gau SS, Chan HY, Banerjee S. Antipsychotic Discontinuation in Patients with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014 [accessed 16/2/2019];37(3-4):125-40. Available at: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000355418>
24. Alexopoulos G, Streim J, Carpenter D, Docherty J. Using Antipsychotic Agents in Older Patients. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 2):1-106.
25. Wood S, Cummings JL, Hsu MA, Barclay T, Wheatley MV, Yarema KT, *et al.* The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents: Characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2000 [accessed 23/12/2018];8(1):75-83. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/00019442-200002000-00010>
26. Lobo A, Ezquerro J, Gómez F, Sala JM, Seva A. El "Mini-Examen Cognoscitivo": un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr.* 1979;3:189-202.
27. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, *et al.* Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2018 [accessed 12/3/2019];19(7):592-600. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.05.002>
28. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel M, De Sutter A, Vander Stichele R, Declercq T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;30(3):CD007726.
29. Thompson Coon J, Abbott R, Rogers M, Whear R, Pearson S, Lang I, *et al.* Interventions to Reduce Inappropriate Prescribing of Antipsychotic Medications in People With Dementia Resident in Care Homes: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014 [accessed 22/3/2019];15(10):706-18. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.06.012>
30. Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz SK, Sultzer DL, *et al.* Prediction of Relapse Following Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's disease: The Role of hallucinations. *Am J Psychiatry.* 2017;174(4):362-9.
31. Watson-Wolfe K, Galik E, Klinedinst J, Brandt N. Application of the antipsychotic use in dementia assessment audit tool to facilitate appropriate antipsychotic use in long term care residents with dementia. *Geriatr Nurs (Minneap).* 2014;35(1):71-6.



FE DE ERRORES

**Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria.
Volumen 33. Extraordinario 1. Enero 2009»**

Eva Hernández Lorente¹, Lara Hervás de Dios¹, Paula García Llopis¹,
Pilar Luna Calatayud²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Nutrición. Hospital Universitario de La Ribera. España.

⋮ Recibido el 21 de abril de 2019;
⋮ aceptado el 30 de abril de 2019.
⋮ DOI: 10.7399/fh.11268

En el número «Farmacia Hospitalaria, Volumen 33. Extraordinario 1, Enero 2009», se ha detectado el siguiente error:

Página 26 – Tabla 2 – Fórmula FAO/WHO/UNU:

Texto erróneo: "60: $8,8 \times \text{peso} + 1,128 \times \text{altura} - 1,071$ "

Texto correcto: "60: $8,8 \times \text{peso} + 1128 \times \text{altura} - 1071$ "

