

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 32/3/2022

Editoriales

Ergonomía y Farmacia: un punto de encuentro
Escutia-Gutiérrez R, Aceves-González C, Madurga-Sanz M . . . 223

Lo bueno que nos ha traído la COVID-19
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C 225

Originales

Cost avoided in drugs derived from the participation of patients in oncology clinical trials
Sánchez-Rubio Ferrández L, Villamañán Bueno E, Rodríguez Salas N, Casado Abad G, Sierra Muñoz A, Herrero Ambrosio A 229

Incidence and management of etoposide hypersensitivity in pediatrics
Báez Gutiérrez N, Rodríguez Ramallo H, Álvarez del Vayo Benito C 235

Evaluación del perfil de seguridad del medicamento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19
Maza-Larrea JA, Rosado-Hernández FJ, Rojas-Velasco G, Quiroz-Martínez VA, Leyva-López Y, Martínez-Cadena HA, Molina-Vélez D 239

Eventos adversos a insulina en ancianos de UCI y prescripción inapropiada de medicamentos
Fajreldines A, Pellizzari M, Valerio M 245

El sodio como excipiente de medicamentos y su potencial relación con la elevación de la presión arterial
Lizano-Díez I, Bendahan G, Rodríguez E, Lastra CF, Mariño EL, Modamio P 249

Polifarmacia en paciente VIH mayor de 50 años
Enríquez Olivar L, Pasquau J 255

Incidencia de hipopotasemia en pacientes con neutropenia febril que reciben tratamiento con anfotericina B liposomal
Cantarelli L, Gutiérrez NF, Nazco Casariego GJ, González García J 263

Implantación del Comprehensive Medication Management en pacientes costarricenses con enfermedad renal crónica
Orozco-Solano S, Silva-Castro MM 267

Incidencia de eventos adversos a quimioterapia mediante dos métodos de detección: caracterización y costos sanitarios asociados
Fajreldines A, Bazzano M, Gamaleri E, Fornari V, Valerio M, Pellizzari M 275

Estudio de terapia secuencial en mieloma múltiple en recaída
Alarcón-Payer C, Cano Domínguez S, Jiménez Morales A, Jurado Chacón M, Calleja Hernández MA 283

Manejo del brote de esclerosis múltiple en el ámbito domiciliario
Tejedor Tejada E, Andrade Andrade I, Noguera Morillas MA, Muñoz Fernández C 291

Casos Clínicos

Midostaurin en combinación de quimioterapia como tratamiento de leucemia mieloblástica aguda con mutación FLT3, a propósito de un caso
Tejedor Tejada E, Martínez Velasco E, Jurado Herrera S, Gómez Nuñez MR 295

Reacción cutánea debida a remdesivir en paciente con enfermedad por SARS-CoV-2
Sáez-Torres de Vicente M, Ferris Villanueva M, Redondo Galán C, Rangel Mayoral JF 299

Tratamiento de la eritrodisestesia palmoplantar con una fórmula magistral de urea 20% + triamcinolona acetónido 0,2% + lidocaína 2%
González Freire L, Boulosa Lale S, Dávila Pousa MC, Crespo-Diz C 301

Solución de St Marks como alternativa al manejo de la hiponatremia en la fístula ileal
Canto-Mangana J, Rubio-Calvo D, Aznar-García M, Aguilar-Martínez MM 304

Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn en embarazo y obesidad
Briceño Casado MP, Gil-Sierra MD 306

Cartas al Director

Uso off label de la terapia anti-interleukina 23 en hidradenitis supurativa refractaria
Martínez Iturriaga S 310

Reflexión sobre pacientes con asma grave en tratamiento biológico desde la Farmacia Hospitalaria
Montero Pérez O, Villalba Moreno AM, Sánchez Gómez E, Pérez Guerrero C 312



**Haciendo
posible lo
imposible.**

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®



I L A P H A R

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

DIRECTOR**Enrique Soler Company. PhD., PharmD.***Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia. Valencia (España)*

director@revistadelaoofil.org

DIRECTOR ADJUNTO**Raúl Ferrando Piqueres. PhD., PharmD.**

General Universitario de Castellón. Castellón (España)

COMITÉ EDITORIAL**José María Alonso Herreros**

Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)

Aldo Álvarez-Risco

Carrera de Negocios Internacionales

Facultad de Ciencias Empresariales y Económicas. Universidad de Lima (Perú)

Francisco José Araujo Rodríguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

Mario Borjes Rosa

Instituto para Prácticas Seguras no Uso de Medicamentos. ISMP Brasil (Brasil)

Patricia de Carvalho Mastroianni

Faculdade de Ciências Farmacéuticas da Universidade Estadual Julio de

Mesquita Filho FCF-UNESP. Araraquara/SP (Brasil)

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad

de Guadalajara (México)

Anxo Fernández Ferreiro

Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de

Compostela (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de

Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

Fernando Gutiérrez Nicolás

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife (España)

Selene Guadalupe Huerta Olvera

Centro Universitario de la Ciénege. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)

Leire Leache Alegria

Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

Pamplona (España)

Irene Mangues Bafalluy

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

Jean Mesa Quintero

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquía.

Medellín (Colombia)

Carolina Romañuk

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba

(Argentina)

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)

Mariano Scolari

Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)

María Elena Sepúlveda

Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago de Chile (Chile)

Mariana Valerio

Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

COMITÉ DE REDACCIÓN**Mariló Edo Solsona****Teresa García Martínez****Sergio García Muñoz****Mónica Montero Hernández****Santiago Montesinos Ortí****Juan Carlos Pérez Pons****SECRETARÍA DE REDACCIÓN****Íñigo Soler Montaner**

redaccion@revistadelaoofil.org

COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO**Miguel Ángel Calleja Hernández****Xochitl Cortez-González****Carlos Crespo Diz****Ismael Escobar Rodríguez****José López Guzmán****Manuel Machuca González****Mariano Madurga Sanz****Eduardo L. Mariño Hernández****Javier Merino Alonso****Mari Carmen Montaner Abasolo****Andrés Navarro Ruiz****José Luis Poveda Andrés****DIRECTOR DE COMUNICACIÓN****Íñigo Soler Montaner**

comunicacion@revistadelaoofil.org

Incluida en: SciELO, Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Univeria Biblioteca de Recursos, University Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogue Universiteitsbibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES, IBECs, MIAR.

© Revista de la OFIL

La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

REDACCIÓN Y EDICIÓN

ibáñez & Plaza
Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)

correo@ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación**Concepción García García**

Depósito Legal: M-3645-2013

ISSN impresa: 1131-9429 ISSN online: 1699-714X

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

ofil@ibanezyplaza.com

ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaoofil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN

http://www.revistadelaoofil.org/normas/

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre Latinoamérica, España y Portugal.

La **misión** de ILAPHAR/Revista de la OFIL es generar unos contenidos de calidad que contribuyan a incentivar la investigación, la publicación de resultados y la difusión de conocimiento en el campo de la farmacia asistencial. Trabajamos por un acceso a la información fácil e inmediata para que el conocimiento nunca deje de progresar. Porque sabemos que cada avance científico es un avance para la sociedad, para los pacientes y en definitiva para las personas.

La **visión** es convertirse en una publicación de referencia internacional dando voz a la comunidad de profesionales de habla hispana y portuguesa ante el resto del mundo. De Iberolatinoamérica al mundo.

Los **valores** son la imparcialidad, la veracidad y la responsabilidad. Valores enfocados en tratar el contenido con seriedad, profesionalidad y sin conflicto de intereses.

Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL)



Junta Directiva de OFIL-Internacional

Presidenta:	Estela Sarries (UY)
Vicepresidenta:	Laura Davide (AR)
Secretaria:	Ana Catalina Venegas Campo (CR)
Tesorero:	Mario Borjes Rosa (BR)
Vocal 1:	Ane Marie Liere de Godoy (GU)
Vocal 2:	María Elena Sepúlveda (CH)
Presidente anterior:	José Luis Marco (ES)

Delegados nacionales

Argentina:	Carolina Romañuk	Honduras:	Isabel Alejandra Castañeda Aguilera
Bolivia:	Roxana Belmonte Mercado	México:	Alejandro Zamorano
Brasil:	Divaldo Pereira de Lyra Jr	Nicaragua:	Roger González González
Chile:	M ^a Elena Sepúlveda	Panamá:	Jenny Vergara
Colombia:	Ilvar Muñoz	Paraguay:	Nilsa Mercedes Lial Safi
Costa Rica:	Ana Catalina Venegas Campos	Perú:	Teresa Samamé Zatta
Cuba:	Mirella Bárzaga Arencibia	Portugal:	Aida Batista
Ecuador:	Marco Antonio Dehesa Gómez	Puerto Rico:	Wanda T Maldonado
El Salvador:	Wendi Osorio	República Dominicana:	Karen Tamariz
España:	Enrique Soler Company	Uruguay:	Alicia Misa
Guatemala:	Anne Marie Liere de Godoy	Venezuela:	Valentina de Freditas

XtandiTM
enzalutamida

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
CON PELÍCULA¹

E3 ENZALUTAMIDA
EVIDENCIA
EXPERIENCIA
+7 años a tu lado¹
420.000 pacientes
EN TODO EL MUNDO²



¿POR QUÉ ESPERAR? EMPIECE CON XTANDITM
PARA CONTROLAR LA PROGRESIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO[†]

Primer y único fármaco con 4 indicaciones aprobadas
en todo el espectro del cáncer de próstata avanzado¹

XtandiTM multiplica sus indicaciones

YA DISPONIBLE

CPHSm

de novo y recurrente
alto y bajo volumen¹



ARCHES³
ENZAMET^{4,5}

CPRCnm

de alto riesgo¹



PROSPER^{6,7}

CPRCm

pre-quimioterapia¹



PREVAL⁸
STRIVE⁹
TERRAIN¹⁰

CPRCm

post-quimioterapia¹



AFFIRM¹¹



XtandiTM
enzalutamida

+ ADT

[†]El cáncer de próstata avanzado comprende los estadios de CPHSm, CPRCnm y CPRCm.

CPHSm: Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico; **CPRCm:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico; **CPRCnm:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico.

1. Ficha técnica de XtandiTM. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT_113846002.pdf. Último acceso: 05/2021. 2. <https://www.prnewswire.com/news-releases/xtandi-enzalutamide-approved-by-us-fda-for-the-treatment-of-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-300975657.html>. Último acceso: 07/2021. 3. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974–2986. 4. XTANDI EPAR assessment report, September 2018. European Medicines Agency. Available online at https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Último acceso: julio 2021. 5. Davis ID, et al. N Engl J Med. 2019;381(2):121–31. 6. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018;378(26):2465–74. 7. Sternberg CN, et al. N Engl J Med. 2020;382(23):2197–2206. 8. Beer TM, et al. N Engl J Med. 2014;371(5):424–33. 9. Penson DF, et al. J Clin Oncol. 2016;34(18):2089–106. 10. Shore ND, et al. Lancet Oncol. 2016;17(2):153–63. 11. Scher HI, et al. N Engl J Med. 2012;367(13):1187–97.

XTD_2021_0524_ES. Julio 2021.

astellas
ONCOLOGY

Editorials

- Ergonomics and Pharmacy: a point of meeting
Escutia-Gutiérrez R, Aceves-González C, Madurga-Sanz M..... 223
- The good things that COVID-19 has brought us
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C 225

Originals

- Cost avoided in drugs derived from the participation of patients in oncology clinical trials
Sánchez-Rubio Ferrández L, Villamañán Bueno E, Rodríguez Salas N, Casado Abad G, Sierra Muñoz A,
Herrero Ambrosio A 229
- Incidence and management of etoposide hypersensitivity in pediatrics
Báez Gutiérrez N, Rodríguez Ramallo H, Álvarez del Vayo Benito C 235
- Evaluation of the safety profile of the drug lopinavir/ritonavir (Lpw/r) in suspected or confirmed COVID-19 patients
Maza-Larrea JA, Rosado-Hernández FJ, Rojas-Velasco G, Quiroz-Martínez VA, Leyva-López Y,
Martínez-Cadena HA, Molina-Vélez D 239
- Adverse insulin events in elderly ICU patients and inappropriate medication prescription
Fajreldines A, Pellizzari M, Valerio M 245
- Sodium as a drug excipient and its potential relationship with blood pressure elevation
Lizano-Díez I, Bendahan G, Rodríguez E, Lastra CF, Mariño EL, Modamio P 249
- Polypharmacy in HIV patient older than 50 years
Enríquez Olivar L, Pasquau J 255
- Incidence of hypokalemia in patients with febrile neutropenia receiving treatment with liposomal amphotericin B
Cantarelli L, Gutiérrez NF, Nazco Casariego GJ, González García J 263
- Implementation of Comprehensive Medication Management in Costa Rican patients with chronic kidney disease
Orozco-Solano S, Silva-Castro MM 267
- Incidence of adverse events to chemotherapy using two detection methods: characterization and associated health costs
Fajreldines A, Bazzano M, Gamaleri E, Fornari V, Valerio M, Pellizzari M 275
- Sequential therapy study in relapsed multiple myeloma
Alarcón-Payer C, Cano Domínguez S, Jiménez Morales A, Jurado Chacón M, Calleja Hernández MA 283
- Management of multiple sclerosis outbreak in the home setting
Tejedor Tejada E, Andrade Andrade I, Nogueras Morillas MA, Muñoz Fernández C 291

Clinical Cases

- Midostaurin in combination with chemotherapy as a treatment for acute myeloblastic leukemia with FTL3 mutation, a case report
Tejedor Tejada E, Martínez Velasco E, Jurado Herrera S, Gómez Nuñez MR 295
- Skin reaction due to remdesivir in a patient with SARS-CoV-2 disease
Sáez-Torres de Vicente M, Ferris Villanueva M, Redondo Galán C, Rangel Mayoral JF 299
- Treatment of palmoplantar erythrodysesthesia with a compounding of urea 20% + triamcinolone acetonide 0.2% + lidocaine 2%
González Freire L, Boullosa Lale S, Dávila Pousa MC, Crespo-Diz C 301
- St Marks solution as an alternative to the management of hyponatremia in ileal fistula
Canto-Mangana J, Rubio-Calvo D, Aznar-García M, Aguilar-Martínez MM 304
- Therapeutic management of Crohn's disease in pregnancy and obesity
Briceño Casado MP, Gil-Sierra MD 306

Letters to the Editor

- Off-label use of anti-interleukin 23 therapy in refractory hidradenitis suppurativa
Martínez Iturriaga S 310
- Reflection on patients with severe asthma in biological treatment from the Hospital Pharmacy
Montero Pérez O, Villalba Moreno AM, Sánchez Gómez E, Pérez Guerrero C 312



Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Tu Farmacéutico de Guardia

INICIO ENFERMEDADES MEDICAMENTOS PIDA CITA CONTACTO QUIÉNES SOMOS

Toda la información que necesita sobre su enfermedad

Tu Farmacéutico de Guardia es un portal web desarrollado por los Servicios de Farmacia del departamento de salud Arnau de Vilanova de Valencia-Llíria y el Hospital General de Castellón. Su finalidad es ofrecer un servicio de atención adaptado a las necesidades del paciente, poniendo a su disposición información de su enfermedad, de su medicación y las instrucciones de cómo medicarse correctamente. Ante cualquier tipo de consulta no dude en **contactar** con nosotros.

Buscar

🔍 Type and hit enter

Noticias

- > El estrés podría tener un papel importante en la aparición de enfermedades autoinmunes
- > La Coordinadora Nacional de Artritis, junto con Roche Farma, publica el libro "Mi consulta con el reumatólogo"
- > ¿Qué es un medicamento biosimilar?



Enfermedades reumatológicas



Enfermedades dermatológicas



Enfermedades inflamatorias intestinales



Tratamientos de infertilidad

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**



LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◀ *Vídeo de muestra de la web*

 @Tufarmaweb

Ergonomía y Farmacia: un punto de encuentro

ESCUTIA-GUTIÉRREZ R¹, ACEVES-GONZÁLEZ C², MADURGA-SANZ M³

1 Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Departamento de Farmacobiología. Universidad de Guadalajara (México)

2 Centro Universitario de Arte Arquitectura y Diseño. Centro de Investigaciones en Ergonomía. Universidad de Guadalajara (México)

3 Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid (España)

Fecha de recepción: 8/04/2022 - Fecha de aceptación: 08/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300001>

Hablar de Ergonomía, quizá nos lleva a pensar en comodidad, la cual asociamos con características que permiten el uso de objetos o herramientas de trabajo adaptadas a nuestras necesidades físicas, como si se tratara de un traje hecho a la medida que se amolda al cuerpo y nos hace sentir cómodos.

Sin embargo, el alcance que tiene la Ergonomía va más allá de la comodidad que experimenta el usuario al utilizar determinada herramienta y puede ser un factor crítico para la seguridad del paciente, el bienestar de los prestadores del servicio y un mejor funcionamiento de los sistemas de salud. Por tal razón, es importante conocer más sobre el tema, debido a que cuando queremos relacionarlo con otras áreas del conocimiento como la Farmacia, nuestra mente da giros buscando un punto de encuentro.

La Ergonomía (también conocida como ingeniería de los Factores Humanos) es una disciplina científica basada en la evidencia que se encarga de entender la interacción de las personas con los elementos de un sistema; y una profesión que utiliza un enfoque de sistemas orientado hacia el diseño para lograr dos resultados estrechamente relacionados: el rendimiento y el bienestar humano¹.

Un aspecto de alta relevancia para la Ergonomía y los sistemas de salud es que recientemente la Organización Mundial de la Salud, en su Plan de Acción Global para la Seguridad del Paciente 2021-2030, ha señalado a la Ergonomía/Factores humanos (E/FH) como una estrategia clave para construir sistemas y organizaciones de salud, de alta confiabilidad, que protejan a los pacientes de daños que ocurren a diario².

La E/FH en farmacia promueve el diseño de sistemas centrados en las personas para apoyar a los individuos y equipos que realizan trabajos relacionados con el uso de medicamentos³. La disciplina de E/FH tiene el potencial para contribuir significativamente al uso seguro de medicamentos. Como un dato preeminente, en 1960 Alphonse Chapanis, pionero de la Ergonomía en Estados Unidos, dirigió su mirada hacia el estudio de la seguridad de los pacientes en los hospitales⁴ e identificó fuentes de errores, tales como paciente incorrecto, medicamento incorrecto, dosis incorrecta, vía y tiempo de administración incorrectos. Chapanis y Safran llegaron a la conclusión, de que se debería disminuir riesgos en el proceso de medicación, como la dificultad para leer los decimales en los pedidos de medicamentos, el uso de abreviaturas, la mala escritura, el diseño confuso de las etiquetas de los medicamentos, la inadecuada organización de los mismos en la farmacia y las distracciones del personal. De ahí, Donalson y colaboradores en 2017 sostienen que es difícil evitar la conclusión de que, si las recomen-

daciones de esta reveladora investigación sobre la seguridad de los pacientes se hubieran seguido con asiduidad durante las últimas cinco décadas, cientos de miles de pacientes no habrían muerto o no se habrían visto gravemente perjudicados por los medicamentos destinados a mejorarlos⁵.

Pero ¿dónde se pueden encontrar Ergonomía y Farmacia? La Farmacia como área de aplicación de la E/FH incluye los servicios farmacéuticos tanto comunitarios como hospitalarios, además de elementos importantes como son: la seguridad de la medicación, la adherencia terapéutica o la disposición final de los medicamentos, lo que sugiere la posibilidad de transitar hacia la construcción de servicios farmacéuticos más seguros y efectivos.

Esta transformación de los servicios farmacéuticos requiere nuevas formas de entender los procesos de cambio, que consideran en el centro del proceso mismo, el bienestar tanto de los prestadores de servicios farmacéuticos, como de los usuarios de dichos servicios.

En ese sentido, recientemente, académicos en Ingeniería de Resiliencia han caracterizado una distinción entre las descripciones del trabajo tal como aparecen en los procedimientos (*Work-As-Imagined*) y la forma en que el trabajo se lleva a cabo en la práctica diaria (*Work-As-Done*)⁶. Resulta interesante preguntarse ¿por qué en general las cosas no siempre salen como se planean, y con mayor razón en el ámbito laboral? ¡Buena reflexión!

Existe variabilidad debido a una combinación de condiciones de trabajo que no favorecen los procedimientos establecidos. Entender el porqué de esa diferencia constituye un excelente inicio para la construcción de sistemas y servicios más seguros y resilientes.

Para cumplir con el objetivo de la presente editorial, es importante señalar que a la E/FH se le conoce desde otros ámbitos, como una disciplina enfocada en la salud ocupacional; sin embargo, su enfoque en el análisis de la interacción entre los componentes de los sistemas de trabajo abrió el espacio para evidenciar su potencial como herramienta de transformación de otros sistemas⁷.

Por lo anterior, existen aportes para el diseño de servicios farmacéuticos seguros y efectivos, sugiriendo como estrategia el uso de herramientas propias de la E/FH, con su enfoque de sistemas centrado en las personas, aunado al Diseño de Servicios, con su perspectiva de análisis de la interacción de los componentes de los sistemas. Tales herramientas se consideran de utilidad para el análisis, investigación, intervención y diseño de servicios farmacéuticos...

Entre las herramientas usadas en E/FH y Diseño de Servicios destaca el *Blueprint* de servicios, que su uso ha sido evaluado en México a través de talleres con diversos actores de servicios⁸; además de utilizarse en la docencia con diseñadores e ingenieros en innovación. Su uso ayuda a captar el interés de los participantes, prestadores de servicios y estudiantes, dado que es una herramienta útil, fácil de usar y atractiva. Respecto a su aplicación en los servicios farmacéuticos, un ejemplo de ello es la dispensación de medicamentos, en la cual se pueden integrar de forma explícita los niveles de riesgo para la seguridad del paciente, al considerar los factores que pueden no estar alineados al trabajo cómo se imagina (cómo debería hacerse) y que en su momento podrían significar la presencia de algún riesgo⁹.

La E/FH es de aplicación múltiple en los servicios de salud, no solo en la farmacia asistencial, sino en una de las actividades vinculadas a la utilización de medicamentos, como es la Farmacovigilancia (FV). La FV se compone de procesos de seguimiento de los efectos del uso de los medicamentos. En cada uno de ellos, existen tareas que requieren entrenamiento para su ejecución, no solo por ser obligatorias para los laboratorios farmacéuticos titulares de registro sanitario, sino que forman parte de los sistemas de seguridad del paciente. Por lo tanto, son objeto de estudio para llegar a plasmar como tangible lo que a veces es intangible. La E/FH toma como base fundamental el enfoque de sistemas de trabajo que prevengan, reduzcan o minimicen los riesgos de los medicamentos, algunos ya identificados y otros potenciales en el momento de la autorización. Es en la actual "farmacovigilancia proactiva" en donde se encuentran planificados los procesos de identificación y gestión de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), incluidos los errores de medicación que pueden provocar también RAM. Todo un conjunto de tareas de minimización de riesgos en las que se pueden aplicar las herramientas ergonómicas. Los denominados "planes de gestión de riesgos" (PGR o PMG) en FV son tareas susceptibles de aplicación de estas herramientas para prevenir los riesgos identificados. Recientemente se ha publicado un ejemplo de herramienta ergonómica para la identificación, evaluación, notificación de sospechas de RAM como el "análisis jerárquico de tareas" (HTA, por sus siglas en inglés)⁹. Otras herramientas se han utilizado, no solo para el análisis, sino para la prevención de riesgos con los medicamentos y predicción de la posibilidad de error, como el método *Systematic Human Error Reduction and Prediction Approach* (SHERPA) propuesto en 2022 por Torres y colaboradores, junto con otras como el "análisis modal de fallos y de sus efectos" (AMFE; *Failure Modes and Effects Analysis*, FMEA) que ha sido ampliamente utilizado en la identificación y prevención de errores de medicación en la práctica clínica¹⁰.

En FV es fundamental la "colaboración", tanto a nivel institucional (hospitales, centros de atención primaria, universidades, agencias reguladoras, laboratorios farmacéuticos, organizaciones profesionales, sociedades científicas, organismos de seguridad del paciente, centros de toxicología) como a nivel individual de los profesionales sanitarios, ergónomos, ingenieros de resiliencia, bioestadísticos, infotecólogos y los ciudadanos, teniendo en el centro al paciente. Considerando que hay que trabajar "con" el paciente, no solo "para" el paciente.

A manera de conclusión, podemos afirmar que Ergonomía y Farmacia tienen más de un punto de encuentro, y una de sus principales coincidencias es precisamente el cuidado de las personas, como lo son el usuario y el prestador del servicio. Se debe tener una visión de sistemas para observar el cuadro completo y poder identificar los eslabones que requieren más atención en pro de la seguridad del paciente. Una vez que hemos puesto sobre la mesa este tema, confiamos en que estas ideas sirvan para impulsar el inicio de una larga lista de puntos de encuentro entre la Ergonomía y la Farmacia Ibero-Latinoamericana.

BIBLIOGRAFÍA

1. IEA. International Ergonomics Association. Definition of Ergonomics [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://iea.cc/>.
2. World Health Organization. Global Patient Safety Action Plan 2021-2030: Towards eliminating avoidable harm in health care [Internet]. WHO; 2021 [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/policy/global-patient-safety-action-plan>.
3. Chui MA, Holden RJ, Russ AL, et al. Human factors in pharmacy. Proc Hum Factors Ergon Soc Annu Meet. 2017;61:666-70. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1541931213601653>.
4. Chapanis A, Safrin MA. Of misses and medicines. J Chron Dis. 1960;12:403-408.
5. Donaldson, L. J., Kelley, E. T., Dhingra-Kumar, N., Kiely, M. P., & Sheikh, A. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. The Lancet, 2017;389(10080):1680-1. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463129/>.
6. Hollnagel, E. Work-As-Imagined y Work-As-Done. HindSight, 2017;25,10-13.
7. Wilson, J. R. Fundamentals of ergonomics in theory and practice. Applied Ergonomics, 2000; 31(6), 557-67. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000368700000034X?via%3Dihub>.
8. Aceves-Gonzalez, C. Ergonomics and inclusive service design: Exploring possibilities for its application in a developing world city. En: Di Bucchianico, G., Kercher, P. (eds). AHFE 2017. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 587. Springer, Cham. [citado 4 abril 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-60597-5_35.
9. Aceves-González C, Escutia Gutiérrez R, Madurga Sanz M, Cuevas-Núñez AM. Servicios Farmacéuticos seguros y efectivos: aportes desde la ergonomía y diseño. En: Vargas Neri JL (edit.): Libro de texto de Servicios Farmacéuticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C., 2022. Pag 65-82.
10. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) Canada. Failure Mode and Effects Analysis (FMEA). [citado 4 abril 2022]. Disponible en: <https://www.ismp-canada.org/fmea.htm>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Lo bueno que nos ha traído la COVID-19

GIL-SIERRA MD¹, BRICEÑO-CASADO MP², MORENO-RAMOS C¹

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real. Cádiz (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 22/07/2022 - Fecha de aceptación: 22/07/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300002>

Marzo del año 2020 fue el mes en que comenzó la emergencia sanitaria causada por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). No sólo se produjeron consecuencias en el ámbito sanitario, sino también en el social y económico. Los primeros meses de la pandemia estuvieron marcados por una elevada mortalidad debido a la falta de tratamientos eficaces¹, así como por el desconocimiento de la transmisión y características del virus. Asimismo, se produjeron fuertes medidas restrictivas, como confinamientos masivos en todo el mundo y la drástica reducción de la actividad social y económica². La casi inexistente movilidad de la población pronto se tradujo en la aparición de nuevas necesidades sanitarias. La fragilidad de los pacientes –muchos de ellos inmunocomprometidos– hacía recomendable que se redujeran las visitas al hospital a menos que fueran estrictamente necesarias. Por tanto, las consultas de pacientes externos se encontraron ante un reto: el desarrollo de la telefarmacia.

Si bien es cierto que en algunos centros se empezaban a realizar envíos de medicación a pacientes ambulatorios muy seleccionados, en general, los sistemas de telefarmacia brillaban por su ausencia. Desde muchos hospitales de todo el territorio nacional se comenzó a enviar la medicación a los domicilios de los pacientes y a realizar atención farmacéutica telemática en la medida que buenamente les permitía la carga asistencial³. Con el paso de los meses y la expansión del virus, los sistemas sanitarios de las diferentes comunidades autónomas empezaron a emplear recursos en esta actividad que pronto se convertiría en imprescindible. Se produjeron contrataciones de especialistas en farmacia hospitalaria para llevar a cabo tareas de telefarmacia y rebajar la elevada presión asistencial. Sin darnos cuenta, se estaba gestando el inicio de la aplicación del concepto del hospital líquido⁴, que busca simplificar la vida de los pacientes a través de un acceso más cercano a la asistencia sanitaria.

Con el transcurso del tiempo, ha surgido la necesidad de una rápida revisión –e incluso visado– de nuevas terapias contra la COVID-19. De hecho, algunos de estos tratamientos como remdesivir o nirmatrelvir/ritonavir presentan su mayor efecto cuando se administran en los primeros días de síntomas^{5,6}. El uso racional de estas alternativas terapéuticas requiere la intervención de profesionales sanitarios como el farmacéutico, tanto en el ámbito de atención hospitalaria como primaria. La coordinación interniveles entre farmacéuticos resulta esencial. Pudieran darse casos de pacientes que, por el número de días de síntomas presentados, requirieran de una revisión precoz de su tratamiento para poder gestio-

nar la disponibilidad en la farmacia comunitaria del fármaco contra la COVID-19. Teniendo en cuenta estas situaciones, parece razonable la inversión de recursos del sistema sanitario para garantizar un adecuado y eficiente acceso a los tratamientos COVID-19.

El compromiso del farmacéutico con la sostenibilidad del sistema sanitario es innegable. Recientemente, se ha publicado un informe sobre la financiación y fijación de precios de medicamentos en España donde se observa que más del 66% de los expertos que han colaborado en la realización de Informes de Posicionamiento Terapéutico son farmacéuticos⁷. La evaluación y selección de medicamentos constituye una actividad clínica de enorme importancia⁸. Durante la pandemia, la revisión de las características de los pacientes que recibían tratamientos frente a la COVID-19 ha sido esencial para garantizar que las condiciones de uso fueran las adecuadas para obtener un beneficio clínico. De esta manera, se intentó que existiera una disponibilidad regularizada de estas terapias. Esta tarea no sólo ha sido imprescindible durante el inicio de la pandemia, sino que sigue siéndolo actualmente. Y más si cabe después del ingente gasto económico asociado a la pandemia, especialmente durante los primeros meses. La inversión en profesionales farmacéuticos se muestra como una herramienta para favorecer la sostenibilidad del sistema sanitario. De hecho, no son pocos los programas de Uso Racional del Medicamento que se han desarrollado para favorecer la implantación de medidas eficientes⁹.

Todas estas tareas no son sino meros ejemplos del esfuerzo realizado por los profesionales sanitarios en general, y los farmacéuticos en particular. Atrás quedan todas aquellas situaciones de estrés por la necesidad de preparar determinadas fórmulas magistrales como solución hidroalcohólica, adquisición de fármacos en un mercado agotado o el “sacrificio” de los residentes de farmacia hospitalaria, aún a costa de su formación en muchos casos. No obstante, la situación de emergencia sanitaria ha provocado un incremento notable de las plantillas de farmacia hospitalaria y atención primaria. La posibilidad de numerosas bajas laborales en las sucesivas olas de COVID-19 y la aparición de nuevas áreas o tareas tienen gran parte de culpa. Resulta curioso que haya tenido que producirse una situación tan extrema para potenciar el desarrollo de áreas como la telefarmacia o la incorporación de nuevos profesionales sanitarios en un sistema sanitario que, a “toro pasado”, podemos asegurar que estaba asfixiado. Y es que sólo en estas situaciones parece que la sociedad –y por arrastre la clase política– identifica los pilares básicos del bienestar so-

cial¹⁰. Teniendo todo esto en cuenta y ante la posibilidad de una nueva recesión económica, sólo podemos reclamar que se cumplan las promesas realizadas y que no se desande lo avanzado durante la pandemia. Y es que, al fin y al cabo, algo bueno ha traído la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
2. La Moncloa. Consejo de Ministros/Resúmenes. El Gobierno decreta el estado de alarma para hacer frente a la expansión de coronavirus COVID-19. [Internet] 2020 [citado 18 julio 2022]. Disponible en: https://www.lamoncloa.gob.es/consejodeministros/resumenes/Paginas/2020/14032020_alarma.aspx.
3. Moreno S, Gioia F. Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global? *Farm Hosp.* 2020;44(4):125-6. Doi: 10.7399/fh.11536.
4. Red Dédalo. El «Hospital líquido». [Internet]. 2013 [citado 18 julio de 2022]. Disponible en: <https://reddedalo.wordpress.com/2013/01/25/el-hospital-liquido/#:~:text=Un%20hospital%20%C2%ABl%C3%ADquido%C2%BB%20es%20un,la%20Web%20social%20o%20.0>.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
6. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408. Doi: 10.1056/NEJMoa2118542.
7. Ministerio de Sanidad. Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España. [Internet]. 2022 [citado 18 julio 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf.
8. López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2020;45(1):45-7. Doi: 10.7399/fh.11560.
9. Servicio Andaluz de Salud. Uso racional del medicamento [Internet]. [citado 18 julio 2022]. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/farmacia-y-prestaciones/uso-racional-del-medicamento>.
10. Bueno P, Cué CE. Pedro Sánchez: “Vamos a hacer fijos a 67.000 sanitarios en España” [Internet]. *El País.* 2022 [citado 18 julio 2022]. Disponible en: <https://elpais.com/espana/2022-07-03/pedro-sanchez-vamos-a-hacer-fijos-a-67000-sanitarios-en-espana.html>.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .
La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.
Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. ¹⁻³



www.espacioviforpharma.es
[@ViforPharmaES](https://twitter.com/ViforPharmaES)
[espacioviforpharma](https://www.youtube.com/channel/UC...)



ES-FCM-1900019

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene carboximaltosa de hierro que corresponde a 50 mg de hierro. Cada vial de 2 ml contiene carboximaltosa de hierro que corresponden a 100 mg de hierro. Cada vial de 10 ml contiene carboximaltosa de hierro que corresponden a 500 mg de hierro. Cada vial de 20 ml contiene carboximaltosa de hierro que corresponden a 1.000 mg de hierro. Excipiente(s) con efecto conocido. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando (ver sección 5.1): **• Los preparados de hierro orales son ineficaces. • No pueden utilizarse los preparados de hierro orales. • Existe una necesidad clínica de administrar el hierro con rapidez. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. 4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject. Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: **Paso 1: Determinación del hierro necesario.** Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. **Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro.** Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject no debe superar: **• 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa).** **• 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject).** La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). **Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.** El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior (ver sección 5.1). **Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis.** No debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis (ver también la sección 4.4). **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: **• mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodilísis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador.** Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluido. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: **• hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Reacciones de hipersensibilidad.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilácticas graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección 4.8). El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias alérgicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilácticas agudas, incluida una inyección inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Osteomalacia hipofosfatemica.** Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo. El fósforo sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximaltosa férrica. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se dispone de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodilísis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject. **Excipientes.** Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de solución sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Ferinject. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas (consulte la sección 5.1). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 8.000 sujetos recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 2,9% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. La RFA más grave es la reacción anafiláctico/anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección 4.4 para obtener más detalles.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Frecuencia no conocida ¹⁾
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafiláctico/anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disquisia		Pérdida de la conciencia ²⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ³⁾	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis ²⁾
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Flebitis, síncope ²⁾ , presíncope ²⁾	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ²⁾	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea ²⁾	Angioedema ²⁾ , palidez ²⁾ , cambio de color en zonas distantes de la piel ²⁾	Edema facial ²⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatemica ²⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/perfusión ⁴⁾	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Malestar, enfermedades seudogripales (cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días) ²⁾	
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamilo-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina		

1 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización, se ha estimado como rara. 2 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara). 4 Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara). Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificar.madrid.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemodilísis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudar a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Acido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros excipientes que no sean de polietileno y citral. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. **Período de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject se presenta en viales (crystal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una capsula de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalente a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalente a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalente a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice solo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimentación. Cada vial de Ferinject es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN, PVL Y PVP:** Ferinject 5 viales con 10 ml. PVL 500 €; PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml. PVL 100 €; PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial con 20 ml. PVL 200 €; PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boilelle, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel: +33 (0)1 41 06 58 90; Fax: +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 26 de Noviembre de 2021.

Cost avoided in drugs derived from the participation of patients in oncology clinical trials

SÁNCHEZ-RUBIO FERRÁNDEZ L¹, VILLAMAÑÁN BUENO E¹, RODRÍGUEZ SALAS N², CASADO ABAD G¹, SIERRA MUÑOZ A¹, HERRERO AMBROSIO A¹

1 Pharmacy Department

2 Oncology Department

Hospital Universitario La Paz. Madrid (Spain)

Fecha de recepción: 21/01/2021 - Fecha de aceptación: 19/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300003>

SUMMARY

Introduction: Cancer is the second leading cause of death globally. About one in six deaths is due to this disease. The economic impact of cancer is increasing and has a high prevalence leading to high economic burden for the Health System mainly related to oncologic pharmacotherapies. The objective of this study is to calculate pharmaceutical expenditure savings as a consequence of patient's involvement in Oncology Clinical Trials.

Material and methods: Retrospective observational study. In order to determine savings in oncology drugs, cancer treatments of patients participating in oncology clinical trials in April 2018 in a tertiary hospital in Spain were analyzed. Taking into

account that the sponsor of the clinical trial provides the study medication free of charge, the costs savings were calculated comparing with the cost that would have supposed to treat the patient if they would have been received was standard regime for the type of tumor under study in clinical practice.

Results: The cost avoided in the 50 oncology clinical trials analyzed was 1,564,943.59 euros. The average avoided cost per OCT was 31,298.87 euros, and the average avoided cost per patient was 10,096.41 euros.

Conclusions: The participation of patients in oncology clinical trials provides an important economic saving, since it reduces the costs in the acquisition of medicines when they are provided free of charge by the sponsor of the study.

Key words: **Avoided cost, clinical trial, oncology.**

Coste evitado en medicamentos derivado de la participación de pacientes en ensayos clínicos de oncología

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. Aproximadamente una de cada seis muertes se debe a esta enfermedad. El cáncer es una enfermedad de alta incidencia y el impacto derivado de la atención a pacientes oncológicos supone una importante carga económica para el Sistema Sanitario. El objetivo de este trabajo es calcular el coste evitado en medicamentos derivado de la participación de pacientes en Ensayos Clínicos de Oncología.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se realiza un corte de datos en abril de 2018, se seleccionan todos los EECC activos en oncología y se incluyen los pacientes que habían participado en los mismos independientemente de la fecha de inclusión.

Para determinar el coste evitado se calculó la diferencia entre el coste del esquema de tratamiento que el paciente está recibiendo dentro del EC con aportación gratuita de los medicamentos en investigación, y el coste que su-

pondría el esquema de tratamiento que hubiese recibido en el supuesto de no haber participado en dicho EC.

Resultados: El coste evitado en los 50 EECC analizados fue de 1.564.943,59 euros. El coste evitado medio por EC fue de 31.298,87 euros, y el coste evitado medio por paciente fue de 10.096,41 euros.

Conclusiones: La participación de pacientes en EECC de oncología proporciona un importante ahorro económico, ya que reduce los costos en la adquisición de medicamentos cuando son proporcionados gratuitamente por el promotor del estudio.

Palabras clave: **Coste evitado, ensayo clínico, oncología.**

INTRODUCCIÓN

Cancer is the second leading cause of death which causes a significant and increasing health burden for the Health Systems¹.

In 2015, the use of antineoplastic drugs in Spain accounted for around 1,700 million euros per year, which represented a 35% of the direct costs of cancer and accounted for 10.04% of pharmaceutical expenditure².

Prior to be released to the market, cancer drugs need to be evaluated in Oncology Clinical Trials (OCT). They are essential to evaluate the efficacy and safety of the new treatments. These drugs are often tested compared or combined with the standard protocol used in clinical practice. According to the Spanish legislation³, when an investigational drug is tested compared or combined with a standard of care in a sponsored clinical trial, standard pharmacotherapy and investigational drugs must be provided or refunded by the pharmaceutical company sponsoring the clinical trial. Even the drugs used in the control arm have to provide for free, without economic impact for the Health System. Therefore, we can define the cost avoided as the expense that would have had to be paid if the patient had not participated in an OCT⁴⁻⁵.

In the current scenario of cost containment, looking for saving strategies is needed in order to reduce the economic burden for the Public Health System. Oncologic patient's enrollment in clinical trials in which treatments prescribed are provided free of charge by pharmaceutical companies is an important source of savings for health institutions involved in cancer care.

In addition, in recent years there has been a growing number of OCT carried out in Spain according to available data of the Spanish Agency for Medicines and Health Products⁶. This means that the use of investigational drugs increasingly benefits a larger number of patients.

Even though, there is evidence of the intangible benefits of the OCT for patients, researchers and managers, but the tangible economic benefits are poorly documented⁷. Over the OCT period in which a patient participates in an OCT, all drugs being used within the OCT framework are being provided by the OCT's sponsor without any costs to the hospital. The objective of this study was to evaluate the economic effect of OCT, in terms of avoided costs in drugs, as a consequence of patient's enrollment. We calculated direct costs savings generated by the use of drugs provided by pharmaceutical companies while a patient participates in an oncology clinical trial.

METHODS

This is a retrospective observational study in a university hospital of the Public Health System of Madrid (Spain). Patients participating in active sponsored OCT in the hospital in April 2018 were included. To analyze savings, we calculated costs for each patient as if they had been treated with a standard protocol in clinical practice, from the inclusion of the patient in the study until April 2018, when the cross-section was carried out.

Data sources were: The software for investigational drugs management available in the Clinical Trials Unit in the Pharmacy Department, the Computerized Physician Order Entry (CPOE) program for oncologic pharmacotherapies prescriptions FarmisOncofarm[®], the Electronic Clinical Record of each patient, the application Farmatools[®] for the integral management of the Hospital Pharmacy Service and Nomenclator database to consult official prices of medicines in Spain.

The following outcomes were measured: trial phase, type of cancer in study, investigational drugs, number of courses administered from the inclusion in the clinical trial, cost of treatment in the experimental arm and cost of treatment in the control arm. Patient's characteristics were also analyzed (gender, age, weight and body surface area).

We calculated costs savings as follows:

- It was calculated based on the Laboratory Sale Price in Spain of each involved drug at the time of this study was carried out. If there were any discounts obtained by commercial agreements for any drug, they were not taken into account for the calculation of costs.

- Calculation of the cost per milligram considering that leftovers of the used vials are used for other elaborations.

- We considered as standard pharmacotherapy the treatment schedule approved by the Pharmacy and Therapeutics Commission for each type of cancer.

- Duration: time that the patient has been receiving treatment within the OCT framework.

- Number of courses received while participating in an OCT. If the scheme of the standard therapy has a management pattern different from that of the experimental arm the number of corresponding cycles for the same period of time was taken into account.

- Weight, size and body surface has been consulted for the calculation of individualized doses.

In those patients who had not yet completed the treatment within the OCT at the date of the cross-section, only the cost of the medication dispensed until then was considered.

Other direct expenses were not taken into account, such as the cost of the consumable material used in the preparation and administration of the drugs, the costs of the diagnostic or imaging tests, hospital stays and staff costs were not taken into account. Moreover, costs of concomitant treatments were not quantified (premedication of chemotherapy, colony stimulating factors, antiemetics, systemic corticosteroids, etc.).

RESULTS

A total of 50 OCT involving 155 patients were analyzed. On average age of participants was 61.68 years (20-88 years) and the male/female ratio was 0.74.

Regarding investigational drugs in OCT analyzed, there were a total of 39 drugs involved (table 1). Six of them (15.4%) were chemotherapies, and 33 (84.6%) were biologic drugs (32 antibodies among those who are 6 lymphocyte T checkpoint inhibitors; and 1 oncolytic virus).

Regarding administration routes of these drugs, 21 (53.8%) are administered orally, 16 (41%), intravenously and 2 (5.1%) intramuscularly.

In many cases, these investigational drugs were already approved and used in clinical practice for other indications or other types of cancer. We detected that 14 (35.9%) of these involved drugs were available in our center for other uses than those studied in these trials.

The type of cancer most frequently studied in the OCT evaluated was lung cancer. The number of OCT and enrolled patients according to the type of cancer are shown in table 2.

Involved patients remained in the clinical trials for 10.6 months on average.

Total avoided cost in the 50 OCT analyzed was 1,564,943.59 euros. On average 31,298.87 euros per OCT and 10,096.41 euros per patient were saved in our center. Savings according to the location of the cancer are shown in table 3.

Table 1. Investigational drugs

Afatinib	Dinutuximab	Olaparib
Alectinib	Durvalumab	Olaratumab
Atezolizumab	Encorafenib	Palbociclib
Avelumab	Epacadostat	Pembrolizumab
Axitinib	GL-0817	Pertuzumab
AZD9291	GS-5745	RovalpituzumabTesirine
BBI	Ibrutinib	Rucaparib
Bevacizumab	Ipatasertib	TAS-102
Binimetinib	Ipilimumab	TH-302
Brigatinib	Lurbinectedina	Trabectedina
Ceritinib	Nab-paclitaxel	Tremelimumab
Cobimetinib	Niraparib	T-VEC
Dacomitinib	Nivolumab	Vemurafenib

Table 2. Clinical trials in oncology and number of patients enrolled according to the type of cancer

Type of cancer	Number of OCT	Number of patients enrolled	Average patients/OCT
Lung	15	29	1,9
Gynecological	7	34	4,8
Melanoma	5	17	3,4
Urothelial	5	6	1,2
Colon	4	16	4
Breast	3	4	1,3
Páncreas	3	21	7
Sarcoma	3	18	6
Gastric	2	6	3
Kidney	1	2	2
Head and neck	1	1	1
Neuroendocrine	1	1	1

Taking into account the average savings per patient observed in our study and the number of patients enrolled in OCT, the estimated global avoided costs in 2018 in our hospital was 1,417,739 euros. Table 4 shows the breakdown of this estimation according to the type of cancer.

DISCUSSION

Patients enrolment in OCT leads to important cost savings in oncologic treatments. Researches in which medications are provided or refunded by pharmaceutical companies sponsoring them reduces the high economic burden of cancer patients care. This study proves that OCT contributes not only to scientific progress, but also helps to the sustainability of the Public Health System⁸.

In recent years, several studies analyzing costs avoided in oncological medicines related to patient's enrollment in clinical trials have been published. Mañes-Sevilla *et al.*⁸ in a retrospective study where 37 clinical trials researching drugs for breast cancer in Spain observed that 957,246 euros were saved in three years in which 89 patients were included in OCT. This amount is lower than that obtained in our study, probably because they included only clinical trials in

breast cancer, whose patients generate a lower avoided cost than that obtained in other types of cancer.

Uecke *et al.*⁹ quantified the avoided costs in medicines in 11 hospitals in Germany over three years. They analyzed 88 clinical trials with oncological drugs in which they found costs savings of 1.5 million euros. Calvin-Lamas *et al.*¹⁰ evaluated the pharmaceutical expenditure savings in prostate cancer medicines as a consequence of patient's enrollment in clinical investigation. In 18 OCT observed avoided cost of 696,002 euros during a study period of 18 years.

We observed that, in one year, almost one and a half million euros, around ten thousand euros per patient, were saved because of patient's participation in OCTs in a single hospital. These amounts are consistent with the other studies mentioned above.

Savings in medications associated with clinical trials are expected to increasingly grow in coming years since there are an incremental trend in the number of clinical trials authorized in Spain, mainly in the field of oncology according to data from the Spanish Agency of Medicines⁶.

As far as we know, published studies are focused in one type of cancer, but there are not available data evaluating

costs savings associated with clinical trials where savings comparing different types of cancer in OCTs in the same study. When comparing researches on pharmacotherapies of different cancers, we detected that lung cancer and melanoma clinical trials led to the highest avoiding costs in our center, probably because in both pathologies, the immunotherapy and oral antineoplastics, which are more expensive drugs, are frequently used as standard treatment in clinical practice.

Other expenses derived from the participation of patients in OCT have not been taken into account, such as the costs of image and analytical diagnostic tests, personnel costs, hospital stays, associated concomitant medication (antiemetics, antidiarrheals, systemic corticosteroids, colony stimulating factors), although several studies have been published in which it is concluded that these expenses are very similar in patients receiving investigational treatment and those receiving the standard therapy¹¹⁻¹³.

There are some limitations of this study. The number of courses corresponding to the same period of time that the

patient was receiving treatment within the clinical trial was taken into account, but in most cases we do not know if the patient had reached the same survival and therefore the same duration of treatment in the event of not having participated in that OCT and having been treated with standard therapy.

In order to get external validity of our results, avoided costs were calculated based on official cost in Spain of involved medicines. This way we could compare our results with other hospitals in Spain. However, because of this, savings might be slightly overestimated if there were any discounts offered by the pharmaceutical companies since they were not taken into account.

Nevertheless, it has to be said as well that, OCTs in some cases, could induce prescriptions of new cancer drugs previously investigated in those OCTs when released. When investigational drugs have proved efficacy and safety patients are preferred to continue with the initiated treatments in OCTs. But, once finished the research, these medications are not provided free of charge anymore which increases expenses in cancer drugs after participating in an OCT.

Table 3. Avoided costs according to type of cancer

Type of cancer	Avoided cost (euros)	Avoided cost per OCT (euros) (σ)	Avoided cost per patient (euros) (σ)
Lung	577.515,28	38.501,01 (83,784.62)	19.914,32 (32,215.20)
Melanoma	474.536,56	94.907,31 (121,143.13)	27.913,91 (36,464.66)
Colon	269.074,85	67.268,71 (76,539.04)	16.817,17 (26,271.04)
Pancreas	60.824,92	20.274,97 (19,239.40)	2.896,42 (4,787.71)
Breast	59.579,86	19.859,95 (34,244.20)	14.894,96 (17,538.37)
Gynecological	52.040,74	7.434,39 (12,343.55)	1.530,61 (6,093.10)
Sarcoma	48.560,84	16.186,94 (9,227.59)	2.697,82 (3,720.13)
Gastric	13.613,65	6.806,82 (946.81)	2.268,94 (4,903.55)
Neuroendocrine	5.719,95	5.719,95	5.719,95
Urothelial	3.087,04	617,40 (866.27)	514,50 (708.76)
Kidney	0	0	0
Head and neck	0	0	0

Table 4. Estimated avoided costs in one year (2018) according to the type of cancer

Type of cancer	Avoided cost per patient (€)	Number of patient enrolled in OCT in 2018	Estimated avoided cost 2018 (euros)
Lung	19.914,32	36	716.915,52
Breast	14.894,96	15	223.424,40
Colon	16.817,17	10	168.171,70
Melanoma	27.913,91	4	111.655,64
Sarcoma	2.697,82	22	59.352,04
Gynecological	1.530,61	32	48.979,52
Neuroendocrine	5.719,95	8	45.759,60
Pancreas	2.896,42	10	28.964,20
Urothelial	514,50	15	7.710
Gastric	2.268,94	3	6.806,82
Kidney	0	1	0
Head and neck	0	6	0

CONCLUSION

It is known that patients' enrollment in OCTs offer the possibility of accessing therapies not yet available, and being able to contribute to scientific progress. In addition to this, our study proves that OCTs can contribute toward a sustainable Public Health System regarding oncologic patient's pharmacotherapies which are associated with the highest economic impact of cancer care.

Conflict of interests: The authors declare that they do not present a conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. WHO. Fact sheets. Cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed 10/05/19).
2. López CM. La carga del cáncer y la incidencia: una carrera a contrarreloj. Available at: https://www.economiadelasalud.com/pdf/V13N2/Difusion04_Cifras_del_cancer.pdf. (Accessed 10/05/19).
3. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 307, (24/12/2015).
4. LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004;61:27-32.
5. McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;50:40-3.
6. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castañón E. Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin.* 2010;134:316-22.
7. Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. 2010;31:524-9.
8. M Mañes-Sevilla, R Romero-Jimenez, A Herranz-Alonso, M Sanchez-Fresneda, E Gonzalez-Haba, R Collado-Borrel, J Benedi-Gonzalez, M Sanjurjo-Saez. Drug cost avoidance in clinical trials of breast cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2018 Jan 1:1078155218775193.
9. Uecke O, Reszka R, Linke J, et al. Clinical trials: considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev.* 2008;33:103-112.
10. Calvin-Lamas M, Portela Pereira P, Rabuñal Alvarez MT, Martínez-Breijo S, Martín-Herranz MI, Gómez-Veiga F. Coste evitado en medicamentos de ensayos clínicos en cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2015;39(9):553-557.
11. Marion AC, Petitteau F and Etienne R. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *J Pharm Clin.* 2001;20:247-251.
12. Shen LJ, Chou H, Huang CF, et al. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials.* 2011;32:485-491.
13. Jones B, Eliasziw M, Eigel BJ, et al. A comparison of incremental costs of breast cancer clinical trials to standard of care. *J Clin Trials.* 2015;5:216.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Incidence and management of etoposide hypersensitivity in pediatrics

BÁEZ GUTIÉRREZ N, RODRÍGUEZ RAMALLO H, ÁLVAREZ DEL VAYO BENITO C

Virgen del Rocío University Hospital. Pharmacy. Seville (Spain)

Fecha de recepción: 15/12/2020 - Fecha de aceptación: 19/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300004>

SUMMARY

Introduction: Etoposide is widely used in pediatric chemotherapy. At the moment, there is conflicting data in the literature on the incidence of etoposide hypersensitivity. The aim of this study is to assess etoposide hypersensitivity incidence and to evaluate potential risk factors for hypersensitivity in pediatrics. **Methods:** Retrospective study of pediatric patients treated with etoposide since June 2013 until September 2020. Symptoms of hypersensitivity, grade of hypersensitivity reaction according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events guidelines and management of hypersensitivity reaction data were collected.

Results: 213 patients were treated with etoposide during the period of the study. The mean age was 6.8 (range 0.2-17

years), 58.7% were male. Doses administered ranged from 100-200 mg/m² and from 2.5-6 mg/kg, median infusion rate was 55 (2-200) mg/h and median infusion concentration was 0.3 (0.2-0.5) mg/ml. Hypersensitivity reactions occurred in 23 (10.8%) patients, 3 and 20 cases were classified as grade I and II respectively. All hypersensitivity reactions were successfully managed with medication and reduction of the infusion rate. No statistical significant association between the variables collected and the apparition of hypersensitivity reactions was found.

Conclusions: The incidence of hypersensitivity reaction was higher than the described in the summary of products characteristics. All reactions were mild being resolved by standard treatment.

Key words: **Etoposide, hypersensitivity, incidence, pediatrics.**

Incidencia y manejo de las reacciones de hipersensibilidad de etopósido en pacientes pediátricos

RESUMEN

Introducción: Existen datos contradictorios en la literatura sobre la incidencia de hipersensibilidad a etopósido. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de hipersensibilidad asociada a etopósido y posibles factores de riesgo asociados en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes pediátricos tratados con etopósido desde junio de 2013 hasta septiembre de 2020. Se recogieron los

datos acerca de síntomas asociados a la reacción de hipersensibilidad, grado de la reacción de hipersensibilidad según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events Guidelines* y el manejo de la reacción de hipersensibilidad.

Resultados: Se identificaron 213 pacientes tratados con etopósido. La mediana de edad fue de 6,75 (rango 0,16-17 años), el 58,68% eran hombres. Las dosis administradas variaron entre 100-200 mg/m² y 2,5-6 mg/kg, las medianas de velocidad de infusión y concentra-

ción fueron 55 (2-200) mg/h y 0,3 (0,2-0,5) mg/ml respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en 23 (10,8%) pacientes, clasificadas como grado I (3) y II (20). Todas las reacciones fueron manejadas con éxito mediante medicación y reducción de la velocidad de infusión. No se encontró asociación estadística entre las variables evaluadas y las reacciones de hipersensibilidad.

Conclusiones: La incidencia de reacciones de hipersensibilidad fue superior a la descrita en ficha técnica. Todas las reacciones fueron moderadas y manejadas con tratamiento estándar.

Palabras clave: **Etopósido, hipersensibilidad, incidencia, pediatría.**

INTRODUCTION

Etoposide is a widely used antineoplastic agent in the treatment of different types of neoplasia such as osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma and some lymphomas and leukemias. Among the adverse events associated with the administration of etoposide there are hypersensitivity reactions in children and adults.

There is conflicting data in the literature regarding incidence of intravenous etoposide hypersensitivity reactions (HR). According to the Summary of products characteristics (SmPC) hypersensitivity occurs in 1-3% of patients¹. However, studies

describing a much higher incidence, up to 51% of cases can be found in the literature²⁻⁴.

Commonly reported symptoms of hypersensitivity reactions include flushing, urticarial rash, mucosal edema, laryngospasm, chest pain, bronchospasm, dyspnea, cyanosis, and hypotension^{1,2}.

The precise mechanism that triggers HR after intravenous etoposide administration is unknown. It has been speculated that it could be related to the excipient polysorbate 80, used as a solvent in the intravenous presentation¹. Polysorbate 80 by itself can trigger histamine release, causing typical hypersensitivity symptoms⁵.

Factors related to etoposide infusion, such as drug concentration (between 0.3 and 1.0 mg/ml), infusion rate (24 mg/m²/h -105 mg/m²/h), and the presence of some excipients, may contribute to hypersensitivity reactions⁶.

The aim of this study is to assess intravenous etoposide hypersensitivity incidence and to evaluate potential risk factors for hypersensitivity in paediatric patients treated in a third level hospital.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective observational study of paediatric patients treated with etoposide since June 2013 to September 2020 was conducted.

The variables collected were demographics (age, sex), diagnosis, etoposide dose, infusion rate and infusion concentration. Symptoms of hypersensitivity, the grade of hypersensitivity reaction according to the Common Terminology Criteria for adverse Events (CTCAE) and strategies for hypersensitivity reaction management were also collected.

Identified hypersensitivity reactions were reported to the corresponding Pharmacovigilance Center.

Descriptive and univariable correlation analysis between the etoposide HR and the rest of the studied variables were carried out. Statistical analysis was performed by Chi-Square test and logistic regression using IBM SPSS Statistic 24® package. A P <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 213 patients treated with intravenous etoposide during the period of the study were identified. The median age of the patients was 6.75 years (range 0.16-17 years) and a 58.68% were male.

The indications for etoposide were lymphocytic acute leukaemia 20.18%; neuroblastoma 16.9%; Ewing's Sarcoma 16.9%; Hodgkin's lymphoma 11.27%; myeloid acute leukaemia 8.9% and others 25.82%.

Doses administered ranged from 100-200 mg/m² and from 2,5-6 mg/kg according to different treatment protocols. The median infusion rate and infusion concentration were 55 mg/h (range 2-200 mg/h) and 0.3 mg/ml (range 0.2-0.5 mg/ml) respectively.

Hypersensitivity reactions occurred in 23 (10.8%) patients, 3 and 20 of them were classified as grade I and grade II reactions of the CTCAE respectively. Symptoms of hypersensitivity reactions were lip cyanosis (n=7), pruritus (n=7), flushing (n=7), nausea (n=5), cutaneous rash (n=5), cough (n=4), rhinoconjunctivitis (n=1), hypotension (n=1), shortness of breath (n=1), abdominal pain (n=1), facial paraesthesia (n=1), fever (n=1) and angioedema (n=1).

All hypersensitivity reactions were successfully managed with medication (corticosteroids and antihistamine). In all cases, subsequent doses were administered with premedication and an infusion rate reduction.

We did not observe any statistical significant association between the variables collected and the apparition of hypersensitivity reactions.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this study we report a considerably high incidence of HS, approximately one tenth of patient's, which is significantly higher than the 1-3% incidence reported by the SmPc¹. Other studies such as Stockton et al. 2020⁶, Kellie et al. 1991⁴ and Hudson et al. 1993³ found also an increased in-

cidence of HR in pediatric patients (27.1%, 33% and 51% respectively), however, the substantially augmented incidence of HR could be explained by high etoposide infusion rates on these studies (200-600 mg/m²/h)⁶.

Following these results on pediatric patients, it has been hypothesized that the incidence of pediatric etoposide hypersensitivity may be higher than that of adults, however, this could be explained by the underreporting of mild or moderate reactions, which may contribute to the fact that the data available in the literature on the prevalence of this complication are so disparate, hence the importance of the notification of drug reactions.

Hypersensitivity reactions caused by etoposide can be potentially life-threatening. The rapid selection of an effective treatment is crucial when HR develops. Skipping the offending drug or switching to another drug may decrease the effectiveness of treatment. This is especially relevant in rare diseases, for which there is insufficient evidence on the efficacy of other alternative treatments.

Different strategies have been described for the management of HR to etoposide:

1- Decrease the infusion rate and/or concentration of the preparation along with the administration of premedication with corticosteroids and antihistamines¹.

2- Substitute etoposide for etoposide phosphate, a water-soluble prodrug, which does not contain polysorbate 80 as an excipient in its formulation. However, HR cases have also been reported in patients who have received etoposide phosphate, so the reactions may be due to the active ingredient itself and not only to the excipient^{2,6}. Therefore, patients should have an allergy test previously to rule out that the allergy is due to polysorbate 80 and not to etoposide.

3- Apply a desensitization protocol with a gradual reintroduction of small doses of etoposide and administering it over long periods of time (4-12 hours) until reaching the therapeutic dose^{2,7-8}.

4- Use oral etoposide, a formulation of etoposide that does not contain the solvent polysorbate 80 and with which HR has not been described.

In our study all HR were mild, being resolved by standard treatment with antihistamine and corticoids. After an HR occurred, the next etoposide infusion rates were decreased alongside the administration of premedication in order to avoid future episodes, these measures were effective on all patients.

As the premedication seems like an effective measure to prevent HR, the possibility of the administration of preparatory medication on all patients who are to receive treatment with etoposide with corticoids and antihistamines has been considered. However, there are some evidence showing that protocols including these medication may mask or delay the appearance of the hypersensitivity reaction^{3,4,6}.

We were unable to establish the variables collected as risk factors for hypersensitivity reactions, probably due to a small sample size derived from the rarity of the event studied. Other studies have observed a relationship between infusion rate and etoposide HR^{3,4,6}.

Limitations of this study include: its retrospective design, its reliability on the documented symptoms and diagnosis of clinical charts and finally, the modest incidence of hypersensitivity reactions limited our ability to compare prevention strategies and establish correlation between these episodes and other studied variables.

Table 1. Patients with hypersensitivity reaction characteristics

Sex (M/F)	Age (years)	Body weight (Kg)	Diagnosis	Year	Etoposide dosing	Etoposide concentration (mg/ml)	Etoposide infusion rate (mg/h)
M	16	43	Hodgkin lymphoma	2013	125 mg/m ²	0.39	87.8
M	11	35	Ewing sarcoma	2013	150 mg/m ²	0.35	58.3
F	3	17	ALL	2013	150 mg/m ²	0.4	100.0
F	5	17	Neuroblastoma	2014	150 mg/m ²	0.36	54.0
M	13	62	Germ-cell tumor	2016	100 mg/m ²	0.34	42.5
M	9	127	Choroid plexus carcinoma	2016	100 mg/m ²	0.37	30.8
F	0.33	7	Neuroblastoma	2017	5 mg/kg	0.36	18.0
F	10	32	ALL	2017	150 mg/m ²	0.34	42.5
F	16	59	Rhabdomyosarcoma	2017	100 mg/m ²	0.32	160.0
F	0.25	15	Neuroblastoma	2017	175 mg/m ²	0.22	27.5
M	8	23	Ewing sarcoma	2017	150 mg/m ²	0.27	67.5
M	13	64	Ewing sarcoma	2018	150 mg/m ²	0.35	87.5
F	0.16	15	ALL	2018	150 mg/m ²	0.37	46.3
M	0.16	15	Neuroblastoma	2018	175 mg/m ²	0.21	26.3
F	8	40	Ewing sarcoma	2018	150 mg/m ²	0.37	61.7
F	13	50	Neuroblastoma	2018	100 mg/m ²	0.3	75.0
M	3	13	Ewing sarcoma	2018	150 mg/m ²	0.36	30.0
F	2	13	Rhabdoid/teratoid tumor	2020	2.5 mg/Kg	0.32	16.0
M	3	17	Choroid plexus carcinoma	2020	150 mg/m ²	0.21	52.5
F	16	153	Germ-cell tumor	2020	100 mg/m ²	0.26	32.5
M	1	10	Neuroblastoma	2020	5.83 mg/kg	0.23	14.6

M: male; F: female; ALL: acute lymphoblastic leukemia.

CONCLUSIONS

The incidence of hypersensitivity reaction was higher than described in the summary of products information, but lower than described in other studies. All reactions were mild being resolved by standard treatment. We were unable to establish the variables collected as risk factors for hypersensitivity reactions.

Funding source: The present investigation has not received specific aid from agencies from the public sector, commercial sector or non-profit entities.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Summary of product characteristics: Medicines.org.uk. 2015. Etoposide 20 mg/ml concentration for infusion - Summary Of Product Characteristics (SPC) - (Emc). [online] Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3385/smpc> [Accessed 12 December 2020].

- Anagnostou K. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):180-186.
- Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Greenwald C, Kun L, Tarbell NJ et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1993;11:1080-1084.
- Kellie SJ, Crist WM, Pui CH, Crone ME, Fairclough DL, Rodman JH, et al. Hypersensitivity reactions to epipodophylotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1991;67:1070-1075.
- Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):593-599.
- Stockton WM, Nguyen T, Zhang L, Dowling TC. Etoposide and etoposide phosphate hypersensitivity in children: Incidence, risk factors, and prevention strategies. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):397-405.
- Kulhas Celik I, Guvenir H, Buyuktiryaki B, Misirliglu ED, Ozyoruk D, Toyran M. Successful Desensitization to Etoposide in a Preschool Pediatric Patient. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(5):363-364.
- Wright TE, Shah MD, Rider NL, Porea TJ, Musick MA, Miller J, et al. A case series of pediatric oncology patients undergoing successful rapid etoposide desensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):579-582.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



PK/BIO/037/20

Biosimilares Fresenius Kabi

Living beyond disease

Nuestra devoción por brindar tratamientos de alta calidad y accesibles, junto con nuestra filosofía de poner a los pacientes primero, constituye el eje fundamental de nuestra reputación, que ahora trasladamos a la nueva unidad de biosimilares.



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Evaluación del perfil de seguridad del medicamento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19

MAZA-LARREA JA¹, ROSADO-HERNÁNDEZ FJ¹, ROJAS-VELASCO G^{2,3}, QUIROZ-MARTÍNEZ VA^{2,3}, LEYVA-LÓPEZ Y⁴, MARTÍNEZ-CADENA HA⁵, MOLINA-VÉLEZ D⁶

1 Centro Institucional de Farmacovigilancia. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

2 Unidad de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

3 Departamento de Cardiología adultos Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

4 Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

5 Facultad de Medicina. Universidad Westhill. Ciudad de México (México)

6 Unidad de Inteligencia en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca (México)

Fecha de recepción: 02/12/2020 - Fecha de aceptación: 29/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300005>

RESUMEN

Introducción: El nuevo SARS-CoV-2, es el agente causal de la enfermedad COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha referenciado el uso del lopinavir/ritonavir (Lpv/r), es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH-1). El estudio clínico de Cao *et al.*, identificó que el uso de Lpv/r no se asociaron con un mayor número de eventos adversos en comparación con el tratamiento estándar.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de farmacovigilancia en una cohorte en pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 en un hospital de tercer Nivel de la Ciudad de México en el periodo 01 abril 2020 al 30 julio 2020.

Resultados: El tratamiento de Lpv/r incluyó 140 pacientes, de los cuales 91 pacientes completaron el tratamiento, mien-

tras que 50 pacientes no terminaron el esquema. Los principales motivos de la suspensión del esquema del medicamento fueron: alta por mejoría (11 casos), defunciones (10 casos) y por inicio de ruxolitinib (9 casos). Además, se identificaron 8 reacciones adversas al medicamento, de las cuales 5 son reacciones asociadas a los trastornos gastrointestinales (diarreas) y las otras 3 reacciones asociadas a trastornos hepato-biliares (hipertransaminasemia).

Conclusión: El perfil de seguridad del medicamento Lpv/r demostró una coherencia con las observaciones de estudios previos en relación en los eventos adversos presentados de tipo gastrointestinales y hepáticos, estos últimos se encuentran relacionados a interacción fármaco-fármaco, por lo que sugerimos un seguimiento farmacoterapéutico para identificar las interacciones y las reacciones adversas durante el uso Lpv/r.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, farmacovigilancia, lopinavir-ritonavir, reacciones adversas a medicamentos.

Evaluation of the safety profile of the drug lopinavir/ritonavir (Lpv/r) in suspected or confirmed COVID-19 patients

SUMMARY

Abstract: The new SARS-CoV-2 is the causal agent for COVID-19. The World Health Organization (WHO) referenced the use of lopinavir/ritonavir (Lpv/r), which is a protease inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1). The Clinical trial by Cao *et al.* identified that the use of Lpv/r has not been associated with any increase of adverse drug reactions within compared to the standard of care.

Materials and methods: Pharmacovigilance retrospective study of patients suspected or confirmed with COVID-19 in a 3rd level hospital in Mexico City from April, 01 2020 to July, 30 2020.

Results: Lopinavir/ritonavir treatment was prescribed 140 patients from which 91 patients completed the treatment, while 50 patients did not completed the treatment. The cause suspensions were: patient discharge for improve-

ment (11 cases), deaths (10 cases) and start of ruxolitinib (9 cases). In addition, were identify 8 adverse drug reaction from which 5 were associated to gastrointestinal disorders (diarrhea) and 3 hepatobiliary disorders (hypertransaminasemia).

Conclusion: The safety profile of the Lpv/r demonstrated consistency with the observations of previous studies in relation to gastrointestinal and hepatic adverse events, which were related to drug-drug interaction, so we suggest a pharmacotherapeutic monitoring to identify them as well as adverse drug reactions due to Lpv/r.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pharmacovigilance, lopinavir-ritonavir, adverse drug reactions.

✉ José Antonio Maza Larrea • Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez • Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan • 14080, Zona de Hospitales Tlalpan, Ciudad de México (México)

✉ jose.maza@cardiologia.org.mx

INTRODUCCIÓN

El nuevo SARS-CoV-2, identificado por primera vez en Wuhan, China en diciembre 2019, es el agente causal de la enfermedad COVID-19, misma que ha causado un impacto en la salud pública global¹. Este virus se ha identificado en los murciélagos y posiblemente fue transmitido a humanos a través de un intermediario desconocido². Los coronavirus se clasifican en cuatro géneros: α -coronavirus, β -coronavirus, γ -coronavirus y δ -coronavirus, de los cuales, sólo los dos primeros se han identificado en los seres humanos. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, pertenece al género β -coronavirus (subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*), que está formado por una envoltura en forma de corona y una cadena de genoma no segmentado de ácido ribonucleico (ARN)³.

Actualmente, no existe un tratamiento para la enfermedad de COVID-19, pero se han realizado esfuerzos a nivel global, en conjunto de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual tiene recomendaciones muy generales para el manejo de los signos y síntomas⁴. Así como lineamientos para la prevención, diagnóstico y seguimiento de esta pandemia. Uno de los medicamentos que se han utilizado como tratamiento del COVID-19 es lopinavir/ritonavir (Lpv/r), que es un inhibidor de la proteasa utilizado para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)⁵. En un ensayo *in vitro*, en el que se usó lopinavir en conjunto con el inmunomodulador interferón beta-1b, se demostró que lopinavir actúa contra la proteasa viral 3CL, teniendo una modesta actividad antiviral contra SARS-CoV-2, si consideramos que el uso conjunto de lopinavir con ritonavir aumenta la biodisponibilidad del lopinavir, se asume que podría presentar un adecuado efecto para el síndrome respiratorio agudo (SARS)⁶.

El estudio clínico aleatorizado "LOTUS China" (Cao *et al.*), evaluó la eficacia y seguridad clínica del medicamento lopinavir/ritonavir en pacientes con infección de COVID-19 y neumonía asociada, demostrando que el perfil de seguridad del uso de lopinavir/ritonavir fue ligeramente menor (48,4%) comparado al tratamiento estándar (49,5%) en pacientes COVID-19, identificando los eventos adversos de mayor frecuencia: náuseas, vómito y diarrea⁷.

Los estudios de farmacovigilancia tienen el objetivo de evaluar el perfil riesgo-beneficio de los medicamentos para comunicar y evitar los riesgos en la población. Estos estudios buscan identificar reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos, en post-comercialización; así como cuando son utilizados fuera de la indicación autorizada por el Ministerio de Salud que aprobó el registro sanitario correspondiente. Es importante resaltar que durante esta pandemia, medicamentos como lopinavir/ritonavir han sido utilizados en el esquema de uso compasivo, siendo relevante evaluar este balance riesgo-beneficio antes mencionado^{8,9}.

MATERIALES Y MÉTODOS

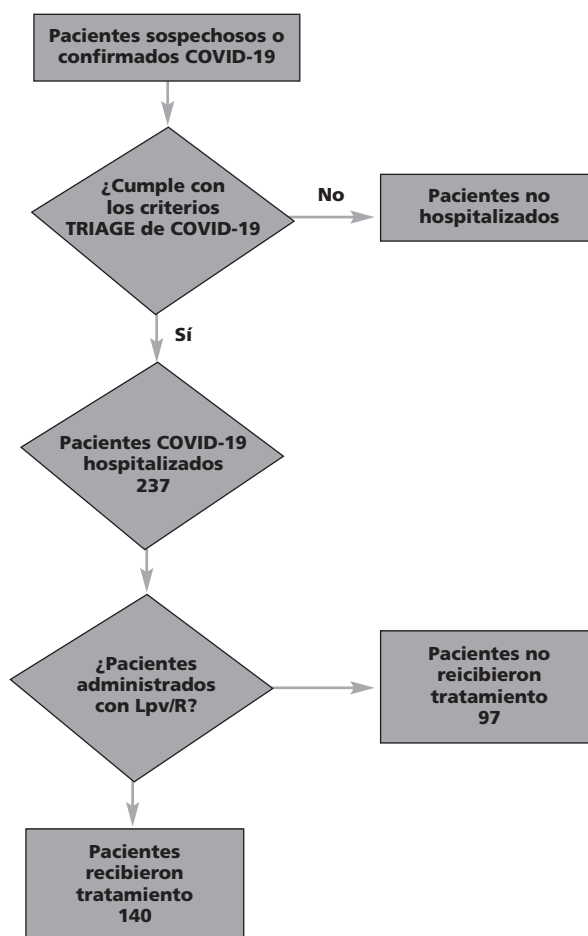
Diseño del estudio

Estudio de farmacovigilancia en una cohorte retrospectiva en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, México en el periodo 01 abril a 30 julio del 2020.

Selección de los pacientes

Los pacientes seleccionados (Figura 1) en el estudio de farmacovigilancia cumplieron con los criterios establecidos por la Secretaría de Salud de México para identificar a los pa-

Figura 1. Selección de pacientes en el estudio de farmacovigilancia, México 2020



cientes con COVID-19¹³, a quienes se les administró el esquema farmacoterapéutico de dosis inicial de 2 tabletas de lopinavir/ritonavir 200mg/50mg y 1 tableta cada 12 horas por 6 días como mantenimiento, teniendo un tratamiento total de 7 días.

Identificación de las reacciones adversas al medicamento

Se evaluaron a los 140 pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, que se les administró el medicamento, por dos farmacéuticos clínicos, identificando las reacciones adversas a medicamentos con base a la clasificación del diccionario médico MedDRA versión 23.0¹⁵; clasificándolas por órganos y sistemas (SOC).

Para evaluar la alteración o trastornos de enzimas hepáticas, utilizamos la guía de la FDA DILI¹⁴ (siglas en inglés, Drug-Induced Liver Injury), que son aquellos medicamentos que inducen daño hepático y tomamos como referencia que niveles mayores de 3x límite superior normal como alteración clínicamente relevante y 5x límite superior normal como trastorno hepáticos 14 con base en los rangos del laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cardiología, en el cual los valores para las enzimas AST fueron 13-39 u/L y ALT fueron 7-52 u/L.

Evaluación de la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones adversas al medicamento

Para llevar a cabo la evaluación de la severidad y la gravedad, se utilizaron los criterios de la regulación vigente en farma-

covigilancia en el territorio mexicano con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 "Instalación y operación de farmacovigilancia"¹⁶. Además, para evaluar la causalidad de las reacciones adversas al medicamento, se utilizó el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷.

RESULTADOS

Los datos demográficos de los pacientes fueron los siguientes: la edad promedio de los pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 (Tabla 1), a los cuales se les administró el tratamiento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) fue: 54,73 años, el sexo en los pacientes fue: 34,75% mujeres y 65,25% hombres. La media del peso es de: 78,63 kg, la estatura promedio fue: 1,64 m y el índice de masa corporal (IMC) 29,12. Las comorbilidades que se identificaron en los pacientes del estudio, son: hipertensión arterial sistémica (HAS) en 56 pacientes (de los cuales 57,1% son hombres y 42,9% son mujeres); diabetes mellitus tipo II en 46 pacientes (de los cuales 58,7% son hombres y 41,3% son mujeres) y se identificaron 3 pacientes con enfermedades autoinmunes (2 pacientes femeninos con lupus eritematoso sistémico (1,41%) y un paciente masculino con síndrome anti-fosfolípidos (0,70%)).

El consumo del medicamento lopinavir/ritonavir (Lpv/r) en los pacientes COVID-19 fueron 3, 308 tabletas (Figura 2), donde el comportamiento de consumo fue el siguiente: 30,0% en abril, 40,3% en mayo, 27,0% en junio y el resto en julio. Es importante mencionar que en el mes de julio se muestra un decremento en el consumo de Lpv/r y lo relacionamos a la modificación del criterio médico basado en la información publicada del estudio RECOVERY, que mencionaba que el tratamiento Lpv/r, no tiene beneficio en los pacientes infectados por COVID-19. Después de conocer el consumo mensual del medicamento, se clasificó en dos grupos a los pacientes: quienes terminaron el tratamiento en ≥ 7 días y quienes no terminaron el tratamiento en < 7 días. El número de pacientes que terminaron el tratamiento fue de 91 pacientes (65%); mientras que los pacientes que no terminaron el tratamiento fueron 50 pacientes (35%). Es importante señalar que las causas de la suspensión del tratamiento fueron evaluadas (Figura 3), siendo las más comunes: alta por mejoría y defunción.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 con el tratamiento Lpv/r

Características	Media (DS)
Edad (años)	54,73 ($\pm 13,54$)
Peso (kg)	78,63 ($\pm 14,57$)
Estatura (m)	1,64 ($\pm 0,77$)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29,12 ($\pm 5,00$)
Comorbilidades	n (%)
Autoinmunidad	3 (2,12)
Diabetes mellitus tipo II	46 (32,62)
Hipertensión arterial sistémica	56 (39,72)

Figura 2. Consumo mensual del tratamiento lopinavir/ritonavir en pacientes COVID-19. México 2020

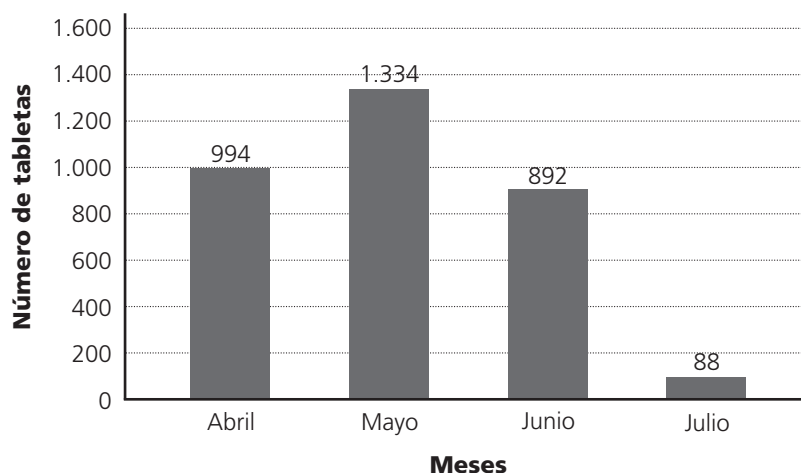


Figura 3. Causas de suspensión del tratamiento lopinavir-ritonavir en pacientes COVID-19, México, 2020

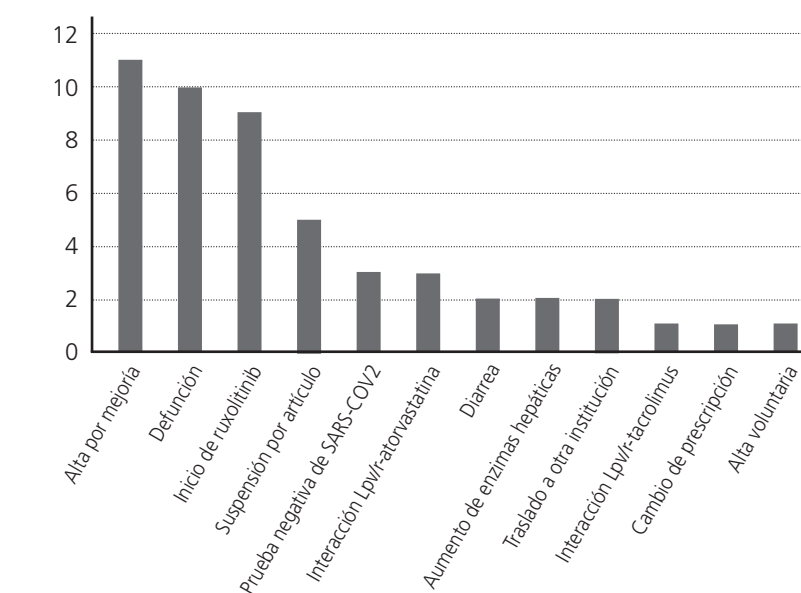
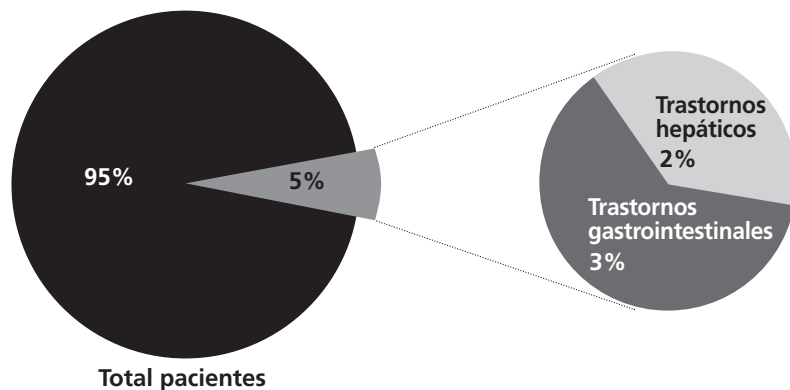
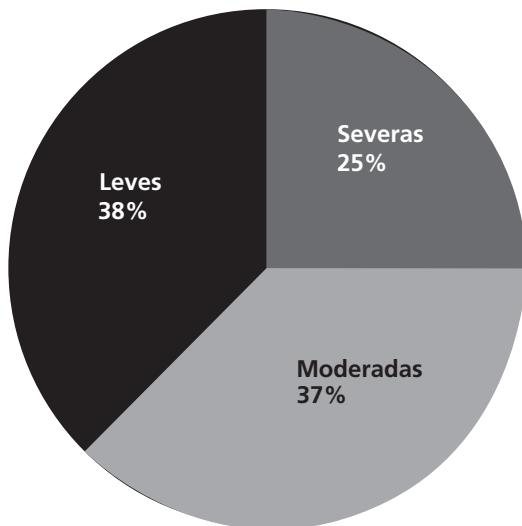


Figura 4. Reacciones adversas al medicamento clasificado por órganos y sistemas (SOC). México, 2020**Figura 5. Clasificación de severidad de reacciones adversas al medicamento. México, 2020**

ción, es relevante destacar que las defunciones no tienen una relación causal con el uso del medicamento Lpv/r, asociándolas a la enfermedad y posteriormente tenemos en orden descendente el inicio del rutoxolitinib, entre algunas otras de relevancia encontramos la interacción Lpv/r con atorvastatina, diarrea, aumento de enzimas hepáticas e interacción Lpv/r con tracolimus.

De los 140 pacientes, se identificaron 8 reacciones adversas al medicamento (5%), una por paciente, de los cuales 5 reacciones adversas al medicamento se encuentran asociada con diarrea (3%) trastornos gastrointestinales y las otras 3 con hipertransaminasemia (2%) trastornos hepáticos (ver Figura 4).

Una vez identificadas las reacciones adversas al medicamento, se llevó a cabo la valoración de la severidad (Figura 5). De los pacientes que presentaron reacciones adversas al medicamento de trastornos gastrointestinales (diarrea): 2 son moderadas y 3 son leves; mientras que las que causaron trastornos hepáticos (hipertransaminasemia): 2 severas y 1 moderada. De todas las reacciones adversas al medicamento identificadas, ninguna cumple con los criterios de gravedad en los pacientes tratados con Lpv/r.

Por último, se evaluó la causalidad de las reacciones adversas al medicamento, utilizando el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Determinando que las 5 reacciones adversas al medicamento por diarrea, fueron posibles. Así mismo, se estableció que de los pacientes que presentaron hipertransaminasemia las 3 presentaron causalidad posible, tomando en cuenta los criterios de la valoración clínica para determinar la relevancia de la reacción adversa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio de farmacovigilancia, encontramos que las reacciones adversas a los medicamentos causadas por el esquema farmacoterapéutico Lpv/r en los

pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 fueron: diarrea e hipertransaminasemia, esto lo podemos comparar con el estudio de revisión sistemática que realizó el equipo de evaluación de riesgo-beneficio (BRAT) sobre el mismo medicamento, donde identificaron que las reacciones adversas de lopinavir/ritonavir por diarrea son comunes¹⁰. Además, en la información para prescribir de este medicamento, las reacciones adversas gastrointestinales como la diarrea, náuseas y vómito son consideradas también comunes¹¹, habiendo una concordancia con nuestros 5 casos de diarrea. Además, observamos hipertransaminasemia (ALT/AST) en 3 de los pacientes tratados con Lpv/r, ocasionando que dos pacientes requirieron la suspensión del tratamiento, porque se observó que en el día 3 de la administración del medicamento Lpv/r se presentó un incremento de 5 veces el límite superior normal de los niveles de las enzimas hepáticas en los estudios de laboratorio. A la suspensión se observó un decremento progresivo de las enzimas hepáticas en los pacientes, lo cual sugiere que el medicamento Lpv/r sí presenta una relación causal. Misma correlación fue observada en el estudio Lepage *et al.*, que evaluó una serie de casos retrospectivos de 12 pacientes enfermos por COVID-19, de los cuales 5 pacientes presentaron un incremento de enzimas hepáticas con el mismo tratamiento¹². Cabe resaltar que dos de estos pacientes que incrementaron enzimas hepáticas presentaron la interacción fármaco-fármaco de Lpv/r con atorvastatina, la cual está descrita que aumenta el riesgo de incremento de enzimas hepáticas¹⁸, con esta información se pudo reducir el riesgo de la interacción al identificar de forma temprana a los demás pacientes que tomaban atorvastatina evitando que se les indicara Lpv/r.

CONCLUSIONES

El perfil de seguridad del esquema farmacoterapéutico Lpv/r en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 deberá de ser monitoreado para identificar los trastornos gastrointestinales y trastornos hepáticos, lo cual no deberá de ser atribuible al COVID-19. Por lo tanto, se sugiere que se realice un seguimiento estrecho de los pacientes que se les administra Lpv/r identificando las interacciones y las reacciones adversas que presenten los pacientes y así identificar posibles señales de farmacovigilancia.

Financiamiento: No existe financiamiento del presente proyecto de ninguna institución u organización ajena al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Reportes de reacciones adversas al medicamento: Se informa que todas las reacciones adversas al medicamento descritas en este artículo han sido reportadas en la plataforma de Vigiflow por parte del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y cumpliendo con las directrices mexicanas en materia de farmacovigilancia.

Confidencialidad de datos: La información obtenida en el presente artículo fue manejada bajo criterios de confidencialidad respetando así la información personal de los pacientes.

Agradecimientos: Dr. Juan Francisco Fritche Salazar; Dr. Salvador Hernández Sandoval; Dr. Francisco Castillo Castellón; Dr. Enrique Alexander Berríos Barcena; Dr. Moises Jimenez Santos; Dr. Moises Levinstein Jacinto; Dr. Nydia Avila Vanzini; Dr. Arturo Méndez Ortiz; Dr. Víctor Alejandro Quiroz; Dr. Celso Agustín Mendoza González; Dr. Pamela Ramírez Rangel; Dr. Rolando Joel Álvarez Álvarez; Dr. Ángel Ramos Enriquez; Dr. Éfren Santos Martínez; Dr. Francisco Martín Baranda Tovar; Dr. Eduardo Rafael Bucio Reta; Dr. Edgar García Cruz; Dr. Francisco Javier González Ruiz; Dr. Antonio Jordan Ríos; Dr. Ricardo Leopoldo Barajas Campo; Dr. Luis Antonio Cota Apodaca; Dr. Gian Manuel Jiménez Sánchez; Dr. Daniel Sierra Lara Martínez; Dr. Amada Álvarez; Dr. Juan Pablo Sandoval; Dr. Salvador Mendoza García; Dr. José Antonio García Montes; Dr. Carlos Alberto Guizar Sánchez; Dr. Manuel Ben A. Gaxiola Macías; Dr. Félix Damas Santos; Dr. Yigal Piña Reyna; Dr. Eduardo Agustín Arias Sánchez.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223),470-3.
2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*. 2020,87(4),281-6.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
4. Tobaigy, M., Qashqary, M., Al-Dahery, S., Mujallad, A., Hershman, A. A., Kamal,

M. A., & Helmi, N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020;2(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100061>.

5. Baden, L. R., & Rubin, E. J. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020;382(19),1851-2.
6. Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., et al. Comparative therapeutic efficacy of redeliver and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-Cove. *Nature communications*. 2020;11(1):222.
7. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New Eng J Med*. 2020;382(19),1787-99.
8. Chandler, R., McCarthy, D., Delumeau, J. et al. The Role of Pharmacovigilance and IsoP During the Global COVID-19 Pandemic. *Drug Saf*. 2020;43:511-2 .
9. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020;323(19):1897-8.
10. Osborne, V., Davies, M., Lane, S., Evans, A., Denyer, J., Dhanda, S., et al. Lopinavir-Ritonavir in the Treatment of COVID-19: A Dynamic Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf*. 2020;43(8):809-21.
11. AbbVie Ltd. Kaletra summary of product characteristics. 2020. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/221> . [citado 06 octubre 2020].
12. Lepage M, Rozza N, Kremer R, Grunbaum A. Safety and Efficacy Concerns of Lopinavir/Ritonavir in COVID-19 Affected Patients: A Retrospective Series. *medRxiv*; 2020.
13. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. Lineamientos para atención de pacientes por COVID-2019. (2020). Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Clinico_COVID-19_CCINSHAE_14022020.pdf.
14. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry Drug-Induce Live Injury: Premarketing Clinical Evaluation. (2009). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
15. Diccionario Médico para actividades regulatorias (MedDRA). MedDRA version 23 actualización del product. [citado 20 oct 2020]. Disponible en: <https://www.meddra.org/news-and-events/news/meddra-version-230-update-be-produced>.
16. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de farmacovigilancia". [citado 20 oct 2020]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
17. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment.[citado 20 oct 2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf.
18. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la Republica; Interacciones Medicamentosas en los posibles tratamientos para Covid-19, 30 de marzo 2020. [citado 20 de octubre 2020]. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/COVID_19_Interacciones_.pdf.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.

Preparación de Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable

para administración subcutánea o intravenosa

Administración SUBCUTÁNEA (SC)

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable está preparado para su uso por vía subcutánea.

No necesita dilución.

Contiene un volumen de 1,4 ml de solución con una **concentración final de 2,5 mg/ml.**



Administración INTRAVENOSA (IV)

Es necesario diluir *Bortezomib STADA 2,5 mg/ml* antes de su uso por vía intravenosa.

Dilución: añadir **2,1 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %** (9 mg/ml) utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial.

Tras la dilución, el volumen del vial es de 3,5 ml de solución con una **concentración final de bortezomib de 1,0 mg/ml.**

- Tenga especial cuidado al calcular el volumen necesario para administrar la dosis correcta.
El volumen calculado para la administración SC es menor que el volumen calculado para la administración IV.
- Para evitar errores, las **jeringas** para la administración **SC o IV deben estar marcadas de manera distinta.**
- **Uso exclusivo para la administración SC o IV. No debe ser administrado por otras vías.**
- Puesto que carece de conservantes, la solución inyectable debe ser usada inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución durante un periodo de 8 horas a 25°C conservado en el vial original y/o jeringa de polipropileno. No es necesario proteger la solución de la luz.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2019

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

Para una información más completa consulte la Ficha Técnica disponible en el centro de información online de medicamentos de la AEMPS: <https://cima.aemps.es>

Eventos adversos a insulina en ancianos de UCI y prescripción inapropiada de medicamentos

FAJRELDINES A¹, PELLIZZARI M², VALERIO M³

1 Departamento de Calidad y Seguridad del paciente. Hospital Alemán. Buenos Aires (Argentina)

2 Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente. Dirección Médica. Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

3 Servicio de Farmacia: Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 01/12/2020 - Fecha de aceptación: 12/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300006>

RESUMEN

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano representa un importante reto tanto desde el punto de vista clínico como del de la salud pública.

La prescripción inapropiada es aquella donde los medicamentos prescritos no manifiestan claros beneficios frente a los riesgos habiendo alternativas más seguras y disponibles.

Objetivo: Este estudio se propone como objetivo medir la tasa de eventos adversos a insulina en ancianos diabéticos tipo II hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos y analizar la prescripción inapropiada de medicamentos con los criterios de Beers 2015.

Materiales y métodos: Estudio observacional prospectivo.

Resultados: Se estudiaron 308 pacientes. El número de eventos de hipo e hiperglucemias asociadas a insulina fue de 36 (11,7%), de los cuales: 20 fueron hiperglucemias y 16 fueron hipoglucemias. Los pacientes con estos eventos han sido 30 (9,7%), de los cuales 18 han presentado criterios Beers positivos (60%). En el total de la población, 21 pacientes, es decir el 6,8% presentó criterios Beers.

Conclusiones: La proporción de pacientes ancianos con eventos adversos a insulina en esta muestra de pacientes ha sido del orden del 9,7% y en un 60% han presentado criterios Beers positivos de prescripción inapropiada.

Palabras clave: **Insulina, ancianos, eventos adversos, prescripción inapropiada.**

Adverse insulin events in elderly ICU patients and inappropriate medication prescription

SUMMARY

The treatment of type 2 diabetes in the elderly represents a major challenge from both a clinical and public health point of view.

Inappropriate prescription is one where the prescribed drugs do not show clear benefits versus risks, with safer and more available alternatives.

Objective: The objective of this study is

to measure the rate of adverse events to insulin in type II diabetic elderly hospitalized in an intensive care unit and to analyze inappropriate prescription of drugs with the Beers 2015 criteria.

Materials and methods: Prospective observational study.

Results: 308 patients were studied. The number of events of hypo and hyperglycemia associated with insulin was 36

(11.7%), of which: 20 were hyperglycemic and 16 were hypoglycemic. There were 30 patients with these events (9.7%), of which 18 had positive Beers criteria (60%). In the total population, 21 patients, that is, 6.8% presented Beers criteria.

Conclusions: The proportion of elderly patients with adverse events to insulin in this sample of patients has been of the order of 9.7% and 60% have presented positive Beers criteria of inappropriate prescription.

Key words: **Insulin, elderly, adverse events, inappropriate prescription.**

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano representa un importante reto desde el punto de vista clínico y de salud pública. El envejecimiento poblacional está condicionando un marcado incremento de la diabetes en las personas de edad avanzada¹.

Por otro lado la prescripción inapropiada de medicamentos (PIM) es aquella donde los medicamentos prescritos no manifiestan claros beneficios frente a los riesgos habiendo alternativas más seguras y disponibles².

Existen criterios para medir la prescripción inapropiada, uno de los más reconocidos son los criterios de Beers 2015³.

Fialová⁴, menciona en su revisión, que los ensayos clínicos robustos sobre población geriátrica son insuficientes y ello conlleva a un gran desconocimiento y subestimación del problema de la prescripción inapropiada y los riesgos, en población anciana.

La hiperglucemia, es común en pacientes con enfermedades agudas⁵. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad estrechamente ligada al envejecimiento y su prevalencia se incrementa marcadamente con la edad. Esto se debe a la combinación de una deficiencia en la secreción de insulina, resistencia a la insulina (relacionada con el aumento de adiposidad visceral, intermuscular e intramuscular), sarcopenia e inactividad física, propias de los sujetos de edad avanzada⁶.

La administración de insulino terapia es una práctica común en las unidades de cuidados intensivos. Tanto la inadecuada o excesiva administración de insulina puede tener efectos letales en el paciente anciano crítico⁷.

El estudio de Todd⁸, menciona que entre los medicamentos más frecuentemente prescritos figuran los que tratan la hiperglucemia, lo que confirma lo mencionado anteriormente sobre el tratamiento y relevancia de la diabetes en esta población anciana.

OBJETIVOS

Este estudio se propone como objetivo medir la tasa de eventos adversos a insulina en ancianos diabéticos tipo II hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos y analizar la prescripción inapropiada de medicamentos con los criterios de Beers 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo. El estudio incluyó pacientes mayores a 64 años, diabéticos tipo II, hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos con administración de insulino terapia intravenosa continua.

La unidad de terapia intensiva (UCI) donde se realizó el estudio es de tipo médico-quirúrgica, con una dotación de 18 camas, médicos staff, residentes y fellows. El periodo fue: junio de 2009 a abril 2018.

Los datos fueron extraídos de la historia clínica electrónica de cada paciente, siendo los más relevantes: sexo, edad, diagnóstico actual con ICD-9⁹, presencia de pluripatología¹⁰, medicamentos prescritos, nutrición, presencia de polifarmacia¹¹, días de estancia en UCI, presencia de ventilación mecánica, APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*)¹², datos de laboratorio, estudios, evoluciones de todos los profesionales, antecedentes de alergias, dosis de insulina. Se valoró la prescripción inapropiada con los criterios Beers versión 2015³.

Se valoraron los eventos adversos a insulina. El algoritmo de causalidad de eventos por fármacos usado fue el de Naranjo y col.¹³ Se tomaron las categorías definida, probable y

posible, las demás categorías se excluyeron de la tasa de eventos calculada. Se consideró hipoglucemia a valores de glucosa en sangre menores a 70 mg/dl, e hiperglucemia a valores mayores a 130 mg/dl de glucosa pre-prandial, y menores a 180 mg/dl de glucosa post-prandial.

La categoría de daño usada fue la de la clasificación internacional de errores de medicación del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*¹⁴ (NCCMERP) tomada por la herramienta *Global trigger tool*¹⁵ del *Institute for Healthcare Improvement* con la que se detectaron los eventos adversos en la historia clínica. Esta categorización considera daño E: al que requiere intervención clínica, daño F: al daño que produce prolongación de la hospitalización, daño G: daño permanente que no incapacita la vida normal, daño H: daño que requiere soporte vital, daño I: muerte asociada al cuidado o asistencia médica.

Se consideró polifarmacia a la presencia de cuatro o más medicamentos según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹.

Se utilizó el índice de Charlson¹⁶ para categorizar carga de enfermedad.

Se consideró paciente con infección a aquel que ingresó a UCI por infección o que la adquirió durante la estancia en UCI.

Se usó el score de gravedad APACHE II que tiene en cuenta 18 variables para puntualizar la gravedad del paciente a las 24 hs. de ingreso a UCI¹².

Los datos fueron recolectados por un farmacéutico y validó una muestra "ad hoc" un segundo observador, obteniéndose un Kappa de 0,71 (IC 95% 0,55-0,94).

Se consultó la base de datos Uptodate¹⁷ para recabar datos de medicación.

La media de estancia prolongada por estos eventos se calculó contando como día 1 a la aparición del evento, y se consideró prolongación de estancia a la diferencia entre la estancia con eventos y la estancia de pacientes mayores a 65 años sin eventos de similares condiciones (edad, índice de Charlson).

Se usó para el análisis estadístico el programa SPSS 19, IBM®. Se consideró significancia estadística a $p < 0,05$, IC 95%, se usó el test χ^2 para variables dicotómicas y una regresión logística ajustada para verificar asociación de variables con la aparición de eventos adversos.

RESULTADOS

Se estudiaron 308 pacientes. La distribución por sexo fue: 179 (58,1%) varones y 129, (41,9%) mujeres. La media de edad fue 73,3+18,5 años. Media de índice de Charlson 3,4+5,8. El número de eventos de hipo e hiperglucemias asociadas a insulina fue de 36 (11,7%), de los cuales: 20 fueron hiperglucemias y 16 fueron hipoglucemias. Los pacientes con estos eventos han sido 30 (9,7%), de los cuales 18 han presentado criterios Beers positivos (60%). En el total de la población, 21 pacientes, es decir el 6,8% presentó criterios. Estos datos se detallan en la tabla 1.

Dentro de los pacientes con criterios de Beers, había 7 pacientes con prescripción inapropiada de insulina según los mencionados criterios (38,9%).

Las variables asociadas a los eventos han sido: pluripatología, presencia de cirugía en la hospitalización, edad superior a 85 años, presencia de nutrición parenteral y enteral, y prescripción inapropiada con Beers, estos datos se detallan en la tabla 2.

La estancia media se prolongó 0,71+0,23 días por paciente a causa de estos eventos.

Tabla 1. Pacientes con criterios de prescripción inapropiada y eventos adversos a insulina

Variable	Proporción	IC95%
Pacientes con eventos adversos a insulina	9,7% (n=30)	(8,1-12,3)
Pacientes con criterios Beers sobre población estudiada	6,8% (n=21)	(5,2-7,5)
Pacientes con criterios Beers y eventos asociados a insulina	60% (n=18)	(56,4-63,8)

OR: odd ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa.

DISCUSIÓN

Estudios como el de Saldaña *et al.*¹⁸, analizó los eventos adversos en general de modo observacional y detectó que la mayoría de ellos se presentaron en pacientes con una edad promedio de 65 años, y más del 30% de estos eventos se concentra en esta población etaria. El estudio de Donchin *et al.*¹⁹, destaca que los pacientes de esta edad tienen tres veces más riesgo de presentar eventos adversos, comparado con pacientes de menor edad, por sus comorbilidades y factores intrínsecos, y que la insulina en ancianos es uno de los medicamentos hallados entre estos eventos.

Caballero *et al.*²⁰ en un estudio reciente encontraron que el 80% de los eventos están asociados a insulino terapia en pacientes diabéticos tipo II y que el 13% de los pacientes que acuden a emergencias necesitan hospitalización luego de estos eventos, dando idea de la relevancia de estos eventos para el sistema de salud. Nuestro estudio ha encontrado en esta muestra de pacientes que los eventos adversos a insulina son relevantes.

En el estudio de Weiner *et al.*²¹, manifiesta que el uso de insulina fue significativamente más probable en pacientes con mala salud (razón de riesgo ajustada 2,03) y con una salud intermedia (aRR 1,85) que en aquellos con buena salud. Durante casi 4 años de seguimiento, la interrupción de la insulina fue más frecuente en pacientes con buena salud (39%) y salud intermedia (33%) que en aquellos con mala salud (28%), esto pone de manifiesto la inapropiabilidad del uso de insulina y los resultados obtenidos.

La estancia se prolonga en estos pacientes dada su condición y vulnerabilidad, en este estudio, en 0,71 días por paciente a causa de estos eventos.

Schmiedt *et al.*²² encontraron en su estudio que la utilización de varios medicamentos, es un predictor de eventos adversos y también la edad avanzada, de modo similar a los hallazgos de nuestro estudio. La prolongación de la estancia y la presencia de cirugía han sido factores comunes hallados en la aparición de eventos adversos asociados a insulina, así también lo menciona Knaak²³ en su reciente estudio.

Los estudios que han descrito los eventos a insulina y la prescripción inapropiada son escasos.

CONCLUSIONES

La proporción de pacientes ancianos con eventos adversos a insulina en esta muestra de pacientes ha sido del orden del 9,7% y en un 60% han presentado criterios Beers positivos

Tabla 2. Asociación de variables con la aparición de eventos adversos a insulina

Variable	OR	IC95%
Pluripatología	1,9	1,1-3,5
Edad superior a 85 años	1,5	1,2-2,6
Presencia de nutrición enteral y parenteral	1,6	1,1-2,3
Criterios Beers	2,2	1,6-3,9
Presencia de ventilación mecánica		0,6-2,5
Presencia de polimedicación	0,82	0,9-3,4

OR: odd ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa.

de prescripción inapropiada. Las variables asociadas a los eventos han sido: pluripatología, edad superior a 85 años, presencia de nutrición parenteral y enteral, prescripción inapropiada con Beers 2015 y presencia de cirugía. Habría que trabajar multidisciplinariamente sobre el uso racional, adecuado, de insulina en ancianos y en un profundo monitoreo multidisciplinar sobre pacientes ancianos gravemente enfermos para poder reducir y mitigar estos episodios adversos que ponen en riesgo la seguridad del paciente anciano en UCI.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez Huelgas R, Javier Diez-Leocadio Rodríguez Mañas, Enrique Gonzales Sarmiento, Edelmiro Menendez, Javier Sangro. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2012. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003).
- Fialová D, Laffon B, Marinkovic V, Tasic L, Doro P, et al. EUROAGEISM H2020 project and WG1b group "Healthy clinical strategies for healthy aging" of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies).
- Almanza Oliver, Chia Edgar, De la Cruz Alfredo, Tello Tania, Ortiz Pedro J. Frecuencia de factores asociados a hipoglucemia en el adulto mayor diabético admitido en el servicio de emergencia de un hospital nacional. *Rev Med Hered [Internet]*. 2017;28(2):93-100. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2017000200004&lng=es. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v28i2.3109>.
- Gómez Huelgas R, Gomez Peralta R, Rodriguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2018;218(2):74-88.
- Russo MP, Grande Ratti MF, Giunta DH, Elizondo CM. Hospitalized patients with stress hyperglycemia: incidence of diabetes and mortality on follow-up. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018 Dec;65(10):571-576. doi: 10.1016/j.endinu.2018.07.005. Epub 2018 Oct 4.
- Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Di Muzio M, et al. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatric Society*. 2009;57:1007-14.
- The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-46.
- Todd A, Esposito A, Andrew I, Pearson SA, Lindsey L, Holmes H. Prescripción inadecuada de medicamentos preventivos en pacientes con enfermedades que limitan la vida: una revisión sistemática. *BMJ Support Palliat Care*. 2017 junio;7(2):113-121. doi: 10.1136/bmjspcare-2015-000941. Epub 2016 5 de enero.
- International Classification of Diseases, ninth revision. En: <http://www.cdc.gov/nchs/acd/icd9>; consultado el 14.03.2014.
- Documento "Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con co-

morbilidades y pluripatología". Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina de familia y Comunitaria, Federación de asociaciones de Enfermería comunitaria y de Atención Primaria. Abril 2013. ISBN: 978-84-695-7582-6. Disponible en: http://www.semfyec.es/pfw_files/cma/biblioteca/_DesarrolloGuiasPluripatologia.pdf consultado el 11.11.2018.

11. Web site of WHO World Health Organization [<http://www.who.int/polipharmacy-in-elderly/>consultado el 31.01.2018.

12. APACHE II Calculator Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality Disponible en <https://clinical.com/ICUMortality/APACHEII.aspx> consultado el 01.03. 2018.

13. Naranjo CA. Bustou U. Seleers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

14. National Council Coordinating for Medication Error Reporting and Prevention en <http://www.nccmerp.org/taxonomy-medication-errors-now-consultado> el 10.08.2014.

15. Griffin FA. Resar RK. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. 2nd edn. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement. 2009.

16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.

17. Información de mecanismos de acción, dosis y efectos secundarios de fármacos: <http://www.uptodate.com/contents/search> consultado el 14.08.2014.

18. Achury SD, Rodríguez SM, Díaz JC, Cavallo E, Zarate Grajales R, et al. Estudio de eventos adversos, factores y periodicidad en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo. *Enferm. glob.* [Internet]. 2016 Abr;15(42):324-

340. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000200011&lng=es.

19. Donchin Y, Seagull FJ. The hostile environment of the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:316-320.

20. Caballero-Corchuelo J, Guerrero-Pérez F, García-Sancho de la Jordana P, Pérez-Maraver M. Analysis of the characteristics of patients with diabetes mellitus who attend a tertiary hospital emergency department for a hypoglycemic event. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019 Jan;66(1):19-25. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.013. Epub 2018 Aug 29.

21. Weiner J, Gopalan A, Mishra P, Lipska AL, Huang S et al. Use and Discontinuation of Insulin Treatment Among Adults Aged 75 to 79 Years With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2019;179(12):1633-1641. doi:10.1001/jamainternmed.2019.3759.

22. Schmiel S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, Farker K, Guenther IR, Hasford J, Thuermann PA; German Net of Regional Pharmacovigilance Centers (NRPC). Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Feb;17(2):125-137. doi: 10.1080/14740338.2018.1415322. Epub 2017 Dec 19.

23. Knaak C, Wollersheim T, Mörgeli R, Spies C, Vorderwülbecke G, Windmann V, Kuenz S, Kurpanik M, Lachmann G. Factores de riesgo de disglucemia intraoperatoria en pacientes quirúrgicos de edad avanzada. *Int J Med Sci.* 10 de mayo de 2019;16(5):665-674. doi: 10.7150/ijms.32971. eCollection 2019.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

El sodio como excipiente de medicamentos y su potencial relación con la elevación de la presión arterial

LIZANO-DÍEZ I¹, BENDAHAN G², RODRÍGUEZ E², LASTRA CF¹, MARIÑO EL¹, MODAMIO P¹

1 Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Departamento de Farmacia, y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona (UB), Barcelona (España)

2 Servicio de Atención Primaria Esquerra de Barcelona. Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona (España)

Fecha de recepción: 14/01/2021 - Fecha de aceptación: 11/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300007>

RESUMEN

Objetivos: Conocer la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes y en soluciones de analgésicos, suplementos de calcio y mucolíticos utilizadas crónicamente; evaluar en qué proporción se tiene en cuenta el potencial riesgo a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes hipertensos y analizar si la toma de estas formas farmacéuticas por la población hipertensa se acompañaba de una descompensación de los valores de presión arterial (PA). **Métodos:** Se calculó el porcentaje de hipertensos tratados con paracetamol, calcio y acetilcisteína efervescentes (bicarbonato y carbonato sódico) en 10 Centros de Atención Primaria. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con grupo control (ajustado por edad y género) en uno de los centros; seguimiento de un año. Las variables estudiadas fueron: PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) pre-post inicio del tratamiento con las formas farmacéuticas efervescentes, considerando clínica-

mente relevantes incrementos >5 mmHg; intensificación del tratamiento antihipertensivo.

Resultados: Un 7,7% (rango: 5,4%-9,9%) de pacientes hipertensos se trataron con los medicamentos efervescentes estudiados. El porcentaje de hipertensos que mostraron un aumento de PAS relevante fue significativamente superior en el grupo tratado con medicamentos efervescentes en comparación al del grupo control: 35,9% (IC 95% 27,2%-44,6%) vs. 18,8% (IC 95% 12,7%-24,8%) y también respecto a la intensificación del tratamiento antihipertensivo, 46,6% (IC 95% 37,5%-55,6%) vs. 30% (IC 95% 22,9%-37,1%).

Conclusiones: La sensibilización al potencial efecto adverso es muy variable. Los medicamentos efervescentes que incluyen carbonato-bicarbonato de sodio pueden incrementar la PA. El uso de las formas farmacéuticas efervescentes, especialmente en pacientes de riesgo, debe evitarse.

Palabras clave: **Medicamento, excipiente, sodio, hipertensión arterial, atención primaria, seguridad del paciente.**

Sodium as a drug excipient and its potential relationship with blood pressure elevation

SUMMARY

Aim: To know the quantitative composition of sodium in effervescent pharmaceutical forms and in solutions of analgesics, calcium supplements and mucolytics used chronically; to evaluate in what proportion the potential risk is taken into account when prescribing these drugs to hypertensive patients and to analyze whether the taking of these pharmaceutical forms by the hypertensive population was accompanied by a decompensation of blood pressure (BP) values.

Methods: The percentage of hypertensive patients treated with effervescent

paracetamol, calcium and acetylcysteine (bicarbonate and sodium carbonate) in 10 Primary Care Centers was calculated. A retrospective cohort study with a control group (adjusted for age and gender) was carried out in one of the centers. The follow-up was one year. The study variables were systolic (SBP) and diastolic (DBP) pre-post initiation of treatment with effervescent preparations, considering clinically relevant increases >5 mmHg; intensification of antihypertensive treatment.

Results: 7.7% (range 5.4%-9.9%) of hypertensive patients were treated with

the study effervescent drugs. The percentage of hypertensive patients who showed a relevant increase in SBP was significantly higher in the group treated with effervescent drugs compared to the control group: 35.9% (95% CI 27.2%-44.6%) vs. 18.8% (95% CI 12.7%-24.8%) and also regarding the intensification of antihypertensive treatment, 46.6% (95% CI 37.5%-55.6%) vs. 30% (95% CI 22.9%-37.1%).

Conclusions: Sensitivity to the potential adverse effect is highly variable. Effervescent medications that include sodium carbonate-bicarbonate can increase BP. The use of effervescent pharmaceutical forms, especially in patients at risk, should be avoided.

Key words: **Drug, excipient, sodium, high blood pressure, primary care, patient safety.**

INTRODUCCIÓN

El aporte de sodio al organismo debido a la ingesta de nutrientes¹ y a la administración de medicamentos puede elevar las cifras de presión arterial (PA) y provocar una situación de riesgo clínicamente relevante, entre otros, para los pacientes hipertensos. Las necesidades diarias de sal establecidas son pequeñas, unos 4 gramos al día, que equivalen a 1,6 gramos de sodio diarios (1 gramo de cloruro sódico contiene 390 miligramos de sodio). La Organización Mundial de la Salud (OMS)² recomienda a los adultos no superar la ingesta de 5 gramos de sal al día o, lo que es lo mismo, 2 gramos de sodio diarios.

Las sales de sodio suelen utilizarse como excipientes en la formulación de medicamentos para ayudar a mejorar la solubilidad, especialmente las efervescentes. El contenido en sodio de estos medicamentos puede llegar a ser del orden de 500 miligramos por dosis, de manera que en pautas posológicas establecidas cada 6-8 horas se puede llegar a superar el límite recomendado anteriormente mencionado. Por este motivo, resulta interesante saber si se prescribe este tipo de medicamentos con alto contenido en sodio a pacientes que siguen una dieta hiposódica, con las desventajas que comporta.

Inicialmente existía información limitada que sugería que el aumento de PA únicamente era posible si en la sal el sodio estaba unido a cloruro, así que este efecto no se manifestaba en el caso de otras sales como el bicarbonato o el citrato^{1,3-5}. No obstante, en la ficha técnica⁶ de cada uno de los medicamentos que incluyen estas sales consta la cantidad de sodio que contienen por unidad de dosificación y seguidamente aparece una advertencia dirigida a las personas que siguen dietas hiposódicas, indicando claramente que deberá tenerse en cuenta. Sin embargo, esta información creemos que no queda destacada en la promoción del medicamento y en muchos casos el prescriptor puede que no sea del todo conocedor de ella.

En las consultas de Atención Primaria de España se han ido observando casos donde pacientes que tomaban formas farmacéuticas efervescentes mostraban un aumento en los valores de PA (sin ninguna otra causa aparente) o la aparición de edemas. Sin embargo, estos casos no se publicaron ni se notificaron en los sistemas de farmacovigilancia durante mucho tiempo.

Es cierto que las formas farmacéuticas efervescentes son aceptadas por el paciente y especialmente adecuadas para aquellos con problemas de deglución. No obstante, la incertidumbre existente sobre la incidencia del aporte de sodio como excipiente de medicamentos y su influencia sobre la PA en condiciones reales condujeron a la realización del presente trabajo. Así, los objetivos fueron, en primer lugar, conocer la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes y en soluciones de analgésicos, suplementos de calcio y mucolíticos utilizadas crónicamente. En segundo lugar, evaluar en qué proporción se tiene en cuenta el potencial riesgo a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes hipertensos. Finalmente, analizar si la toma de estas formas farmacéuticas por la población hipertensa se acompañaba de una descompensación de los valores de PA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y selección de la población de estudio

Inicialmente, se determinaron cuáles eran los analgésicos,

suplementos de calcio y mucolíticos más prescritos en las formas farmacéuticas efervescentes y soluciones, evaluando la prescripción de estos medicamentos de enero a junio de 2006 en los 10 Centros de Atención Primaria (CAP) de un Servicio de Atención Primaria (SAP) de la ciudad de Barcelona (Cataluña, España).

En segundo lugar, y con el fin de evaluar si la toma de estas presentaciones en la población hipertensa iba acompañada de una descompensación de la PA, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con grupo control. La cohorte inicial estaba formada por 290 pacientes con registro de hipertensión, que estuvieran tomando cualquiera de las presentaciones identificadas y asignados a uno de los CAP del SAP (cobertura poblacional de 31.665 habitantes)⁷. Como grupo control, ajustando por edad y género, inicialmente se seleccionaron de forma aleatoria 283 pacientes hipertensos sin el factor de exposición (no tomaban medicamentos efervescentes), asignados al mismo CAP. Tras un análisis preliminar de disponibilidad de datos clínicos, la muestra final de estudio fue de 118 pacientes en la cohorte y 160 en el grupo control, de los que se dispuso de datos de PA antes-después.

El seguimiento de los pacientes fue de un año. Las variables de estudio para el grupo intervención se recogieron entre los 4-6 meses previos a la toma de medicamentos efervescentes (pre-intervención) y los 4-6 meses posteriores al inicio de este tratamiento (post-intervención). Para el grupo control, se recogieron las variables entre los primeros y los últimos 4-6 meses del periodo de estudio.

Fuentes de información

A partir de la ficha técnica⁶ se registró la composición cuantitativa de sodio como excipiente y el tipo de sal en los medicamentos de estudio. Se utilizó el aplicativo farmacéutico del *Institut Català de la Salut* (ICS, la empresa pública proveedora de servicios de salud más grande de la comunidad autónoma de Cataluña), que recoge las recetas facturadas a cargo del *Servei Català de la Salut* (CatSalut, organismo encargado del sistema de prestaciones sanitarias públicas en dicha comunidad autónoma) y la historia clínica informatizada.

Variables de estudio

Edad, género, CAP, diagnóstico de hipertensión, tipo de fármaco efervescente, dosis, pauta (aguda o crónica), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), cambios ligeros de PA (modificaciones <5 mmHg), inicio de tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (agudo o crónico) e intensificación del tratamiento antihipertensivo (incremento de dosis, adición de un fármaco o ambas). En la cohorte, las medidas de PAS y PAD fueron: 1) previas al inicio de tratamiento con alguno/s de los medicamentos seleccionados (media de las dos PA registradas antes del comienzo de la prescripción), y 2) PAD y PAS posteriores al inicio del tratamiento (media de las dos PA registradas después del comienzo de la prescripción). Las modificaciones de PA fueron: a) aumento si la PAD o PAS posteriores eran ≥ 5 mmHg, o b) descenso si la PAD o PAS posteriores disminuían en ≥ 5 mmHg. En el grupo control, las medidas de PAS y PAD fueron: 1) previas (media de las dos primeras PA registradas en el 2006), y 2) PAD y PAS posteriores (media de las dos últimas PA registradas en el 2006).

Análisis de los datos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo asumiendo la normalidad de la distribución de las variables estudiadas, presentando las variables continuas con la media y su desviación estándar y las cualitativas con porcentajes. Para comparar las variables continuas se utilizó el test *t* de Student (nivel de significación estadística: $p < 0,05$) y para comparar las cualitativas se calcularon las proporciones con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS.

Aspectos éticos

El tratamiento de los datos retrospectivos se realizó de acuerdo con la ley de protección de datos de carácter personal vigente, manteniendo la confidencialidad de la información a través de la asignación de códigos a los casos y la anonimización de los registros.

RESULTADOS

Las tablas 1 y 2 recogen el contenido de sodio de los medicamentos efervescentes más prescritos en los 10 CAP del SAP donde se realizó el estudio.

Un 7,7% de pacientes hipertensos del conjunto del SAP estaban tratados con estos medicamentos, presentando una amplia variabilidad entre centros (5,4%-9,9%) (figura 1). Los grupos de estudio fueron homogéneos (tabla 3). En el

grupo exposición hubo un incremento de la PA que resultó ser estadísticamente significativo sólo en el caso de la PAS (tabla 4). En cambio, en la comparación entre grupos de las diferencias de PA entre los periodos pre y post, se observaron diferencias significativas tanto en la PAS como en la PAD ($p < 0,003$ y $p < 0,007$, respectivamente).

Asimismo, la intensificación del tratamiento antihipertensivo observada en el grupo tratado con medicamentos efervescentes fue significativamente superior a la del grupo control (figura 2). También se observó que a un 2,6% de los pacientes con preparados efervescentes se les disminuyó el tratamiento antihipertensivo durante el periodo estudiado frente a un 11,5% en el grupo control.

A partir de los pacientes hipertensos finalmente seleccionados para el estudio de cohortes ($n=118$), un 70,3% fueron tratados con paracetamol, un 21,2% con acetilcisteína y un 8,5% con carbonato cálcico. Entre los pacientes tratados con paracetamol, las pautas de 1 gramo cada 24 horas o cada 12 horas se prescribieron crónicamente en el 25,3% y 13,25% de los casos respectivamente, mientras que la de 1 gramo cada 8 horas se pautó en el 33,73% de los casos de forma aguda. La pauta no periódica supuso un 27,71% de los casos.

En el grupo tratado con preparados efervescentes, un 4,2% de los pacientes iniciaron tratamiento con AINEs, mientras que en la cohorte sin factor de exposición se inició en un 23% de los casos.

Tabla 1. Descripción cuantitativa del contenido en sodio⁶

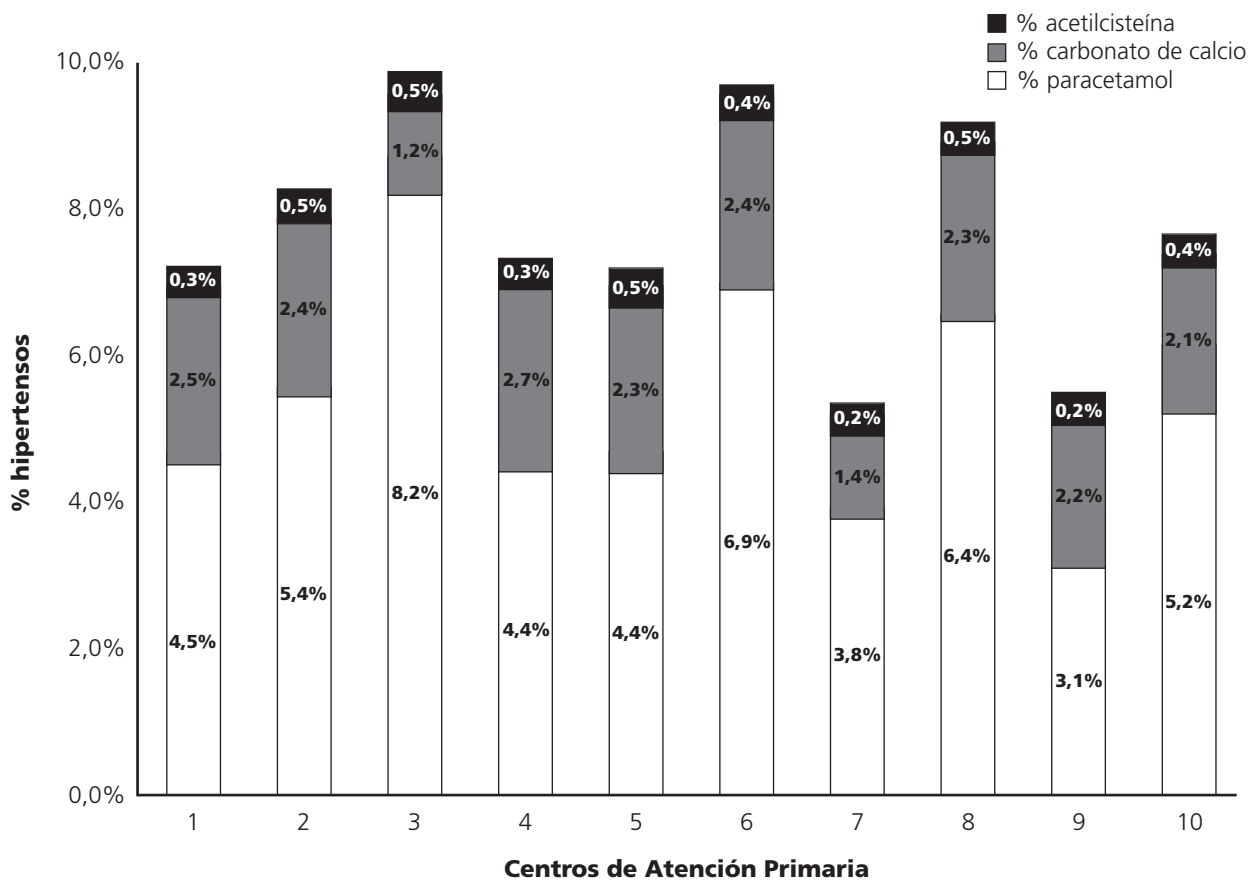
CN	Medicamento	Principio activo	Cantidad de sodio* (mg)
933564.9	Efferalgan® 500 mg, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol	412,35
933416.1	Efferalgan® 1 g, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol	567
866947.9	Efferalgan® 1 g, 40 comprimidos efervescentes	paracetamol	567
803551.9	Xumadol® 1 g, 40 sobres con granulado efervescente	paracetamol	528,7
801928.1	Xumadol® 1 g, 20 sobres con granulado efervescente	paracetamol	528,7
746958.2	Dafalgan® 1 g, 40 comprimidos efervescentes	paracetamol	552
669549.4	CodEfferalgan® 500/30 mg, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol/codeína	380
764951.9	Calcium Sandoz Forte D® 500 mg+400 UI, 60 comprimidos efervescentes	carbonato cálcico	68,45
884403.6	Flumil Forte® 600 mg, 20 comprimidos efervescentes	acetilcisteína	350

*: por unidad de dosificación (comprimido efervescente, sobre).

Tabla 2. Descripción del tipo de sal sódica⁶

Medicamento	Bicarbonato*	Carbonato	Docusato**	Sacarina	Benzoato	Citrato
Efferalgan®	x	x	x	x	x	
Xumadol®	x	x		x		x
Dafalgan®	x	x	x	x		
CodEfferalgan®	x	x	x		x	
Flumil Forte®	x					
Calcium-Sandoz Forte D®	x					

*: bicarbonato o hidrogenocarbonato; **: docusato o diocilsulfosuccinato.

Figura 1. Distribución del porcentaje de pacientes hipertensos tratados con medicamentos efervescentes en los 10 centros

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede decir que el aporte de sodio a partir de los medicamentos en la población hipertensa puede afectar a la PA y generar una intensificación de la farmacoterapia antihipertensiva, comportando una cascada terapéutica y un riesgo de aumento de efectos adversos no deseables. Este hallazgo es especialmente relevante en cuanto a que ninguno de los preparados estudiados contenía cloruro sódico, sino que mayoritariamente correspondía a los aniones bicarbonato y carbonato, sales de sodio que algunos autores consideraban seguras^{1,3-5}.

Aunque la causalidad directa no se confirmó en el momento del estudio, algunos autores^{8,9} ya en el año 2000 no dudaron en emprender intervenciones dirigidas a disminuir la utilización de las formas efervescentes, partiendo de la hipótesis, no confirmada, de que, controlando el aporte de sodio a partir de los medicamentos, y por tanto su ingesta, se podría favorecer la retirada de algún fármaco antihipertensivo en población previamente tratada con formas efervescentes. Nuestros resultados están en consonancia con esta hipótesis, ya que se pudo observar una intensificación del tratamiento en el grupo exposición, con el incremento potencial descrito de riesgo de efectos adversos e interacciones innecesarios que ello implicaba.

El elevado contenido en sodio de los medicamentos efervescentes estudiados resulta especialmente relevante en tanto en cuanto una de las presentaciones de 1 gramo de paracetamol fue el cuarto medicamento más prescrito de todo el SAP en el año de estudio.

El hecho de que esta elevación de la PA o la intensificación del tratamiento se observase únicamente en una parte de los pacientes estudiados podría explicarse por la existencia de un subgrupo de población que es sensible al sodio¹⁰, quienes probablemente son los más afectados.

Con el objetivo de que los pacientes reciban una atención sanitaria de calidad parece importante adecuar no sólo la elección del principio activo a la mejor evidencia científica disponible, sino también conocer las posibles repercusiones relacionadas con la seguridad de los excipientes utilizados. En este sentido, parecería necesario realizar una amplia difusión entre el personal sanitario de la cantidad de sodio de las formas farmacéuticas afectadas y las alternativas más seguras disponibles, como ya en 2006 se hizo en Reino Unido mediante un informe que se va actualizando periódicamente¹¹.

Para llevar a cabo esta iniciativa hubiese resultado necesario aplicar la normativa sobre excipientes de la Comisión Europea¹², que ya desde 2003 exigía informar en el etiquetado sobre la cantidad de sodio cuando la aportación fuese superior a 23 miligramos por unidad de dosificación. En el momento de realizar este estudio, en España sólo era necesario cuantificar el sodio cuando sumando el contenido de sales sódicas, la máxima dosis diaria del medicamento pudiera constituir una aportación superior a 200 miligramos de sodio¹³. Afortunadamente, diez años después, se adaptaron estas recomendaciones a las europeas¹⁴.

En cuanto a las limitaciones del estudio habría que destacar que, al ser un estudio retrospectivo hubo un elevado número

Tabla 3. Homogeneidad de los grupos que constituyen el estudio de cohortes

Variable	Grupo sin factor de exposición (n=160)	Grupo con factor de exposición (n=118)	p
Edad, media (DE)	76,59 (8,57)	74,93 (9,67)	ns
Hombres, % (rango)	21,2% (14,9-27,6)	28% (19,9-36,1)	ns
Mujeres, % (rango)	78,8% (72,4-85,1)	72% (63,9-80,1)	ns
PAS, media (DE)	143,41 (14,06)	141,1 (16,6)	ns
PAD, media (DE)	78,21 (7,16)	76,91 (7,45)	ns

DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ns: no significativo.

Tabla 4. Descripción de las variables estudiadas

Variable	Grupo sin factor de exposición (n=160)	Grupo con factor de exposición (n=118)	p*	
Tratamiento antihipertensivo, media (IC 95%)	Intensificación	30,0% (22,9-37,1)	46,6% (37,5-55,6)	*
Diferencia de PA (mmHg), media (DE)	PAS	-5,75 (14,25)	-0,72 (13,87)	*
	PAD	-2,47 (7,56)	+0,22 (7,20)	*
PAS (mmHg), media (IC 95%)	Aumento ≥ 5 mmHg	18,8% (12,7-24,8)	35,9% (27,2-44,6)	*
	<5 mmHg	16,3% (10,5-22)	13,7% (7,45-19,9)	
	Disminución ≥ 5 mmHg	48,1% (40,4-55,9)	37,6% (28,8-46,4)	
	<5 mmHg	16,9% (11,1-22,7)	12,8% (6,76-18,9)	
PAD (mmHg), media (IC 95%)	Aumento ≥ 5 mmHg	18,1% (12,2-24,1)	29,1% (20,8-37,3)	
	<5 mmHg	18,1% (12,2-24,1)	18,8% (11,7-25,9)	
	Disminución ≥ 5 mmHg	39,4% (31,8-46,9)	28,2% (20,1-36,4)	
	<5 mmHg	24,4% (17,7-31)	23,9% (16,2-31,7)	

* $p < 0,05$ significación estadística; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

de valores de PA que no se registraron en el periodo inicial ya que coincidió con el inicio de la informatización generalizada de todo el equipo. Sin embargo, el hecho que el análisis del resto de variables de las que sí se disponía de información sea consistente, da validez al estudio de cohortes. No obstante, para afirmar con certeza la causalidad directa del efecto de las presentaciones efervescentes sobre la PA, se tendría que realizar un estudio experimental con grupo control.

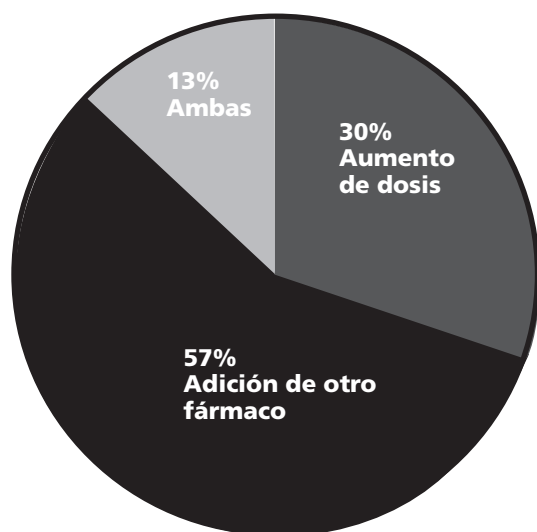
En este sentido, posteriormente a este estudio se han identificado otras iniciativas en Europa que consiguieron establecer una relación de causalidad entre la ingesta de comprimidos efervescentes y el aumento de la PA en diferentes grupos de población. Todas ellas están en línea con los resultados del presente estudio¹⁵⁻¹⁹.

Dentro de la cohorte con medicamentos efervescentes se advirtió que había sólo un pequeño porcentaje de pacientes que iniciaba tratamiento con AINEs (mayoritariamente de forma aguda) y por lo tanto su efecto sobre la PA se consideró mínimo. Hay que destacar en cambio que en el grupo control se observó un inicio de AINEs nada despre-

ciable, que pudo afectar a los valores de PA observados^{20,21}. Este hecho no se consideró una limitación que afectase a los resultados, ya que en todo caso estaría minimizando la diferencia observada.

Los resultados del presente estudio refuerzan que se tendría que limitar el uso de estos medicamentos a pacientes de riesgo, entre ellos, hipertensos, con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y posiblemente a la población general. Por otra parte, se tendrían que promover formas farmacéuticas en solución, sin contenido en sodio para aquellos pacientes que así lo prefieran o tengan la deglución comprometida o problemas de motilidad esofágica, donde las formas sólidas no son las más adecuadas. Asimismo, parece conveniente cuestionar los hábitos de prescripción y razonar porqué se prescriben medicamentos efervescentes en primera instancia a los pacientes, existiendo otras alternativas igualmente efectivas y más seguras que se administran también por vía oral. No obstante, la variabilidad de porcentajes de pacientes tratados en los diferentes centros apuntaba a una sensibilización desigual entre los profesionales.

Figura 2. Distribución de la intensificación del tratamiento antihipertensivo en el grupo tratado con medicamentos efervescentes (grupo exposición)



CONCLUSIONES

Se ha puesto de manifiesto la importancia del conocimiento de la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes, dada la influencia que puede tener sobre la PA. Es necesario promover el conocimiento entre los diferentes profesionales sanitarios del posible efecto adverso observado imputable a la utilización de medicamentos efervescentes.

Dada la elevada repercusión de la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular y el bajo porcentaje de hipertensos controlados, parece importante que antes de intensificar la terapia antihipertensiva, se valoren además otros aspectos que pueden estar incidiendo negativamente. Entre ellos, además de los conocidos problemas de falta de adherencia a los medicamentos y a las medidas higiénico-dietéticas, comprobar si el paciente toma medicamentos que contienen sodio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, et al. Dietary reference values for sodium. *EFSA J*. 2019;17(9):e05778.
2. World Health Organization (WHO). Guideline: Sodium intake for adults and children [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>.
3. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, et al. Dietary reference values for chloride. *EFSA J*. 2019;17(9):e05779.
4. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180634.

5. Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):42.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [citado 19 noviembre 2020]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
7. Institut Català de la Salut (ICS). Memoria 2006 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5239/institut_catala_salut_memoria_2006.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
8. Gray S. Salt and prescribing behaviour: how a little bit of salt as a visual aid helped to modify prescribing behaviour in Northumberland. *Bandolier: evidence-based health care* [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.bandolier.org.uk/booth/mgmt/salt.html>.
9. Electronic Medicines Compendium (eMC). Solpadol effervescent tablets SPC [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc>.
10. Coll de Tuero G, Dalfó A, de la Figuera M, Gibert E, Isnard MM, Martínez V, et al. Hipertensió arterial [Internet]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2003 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_hta.pdf.
11. McEntee J. What is the sodium content of medicines? [Internet]. Liverpool: North West Medicines Information Centre; 2019 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-sodium-content-of-medicines-2/>.
12. European Medicines Agency (EMA). Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1*. Legal effective date: 22/11/2019 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
13. Circular 16/98 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Excipientes de declaración obligatoria en el cartoneo y advertencias a incluir en el prospecto [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.redfarmaceutica.com/cim/normativas/excipientes.cfm>.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Circular nº 2/2008: Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf.
15. Úbeda A, Llopico J, Sánchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(5):417-9.
16. George J, Majeed W, Mackenzie IS, MacDonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ*. 2013;347:f6954.
17. Perrin G, Berdot S, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Durieux P, et al. Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e022368.
18. Benítez-Camps M, Vinyoles-Bargalló E, Rebagliato-Nadal O, Morros-Pedros R, Pera-Pujadas H, Dalfó-Baqué A, et al. Evaluation of the relationship between effervescent paracetamol and blood pressure: clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:167.
19. Benítez-Camps M, Morros R, Pera-Pujadas H, Dalfó-Baqué A, Bayó J, Rebagliato O, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2018;36(8):1656-62.
20. Chernova I, Krishnan N. Resistant Hypertension Updated Guidelines. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):117.
21. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.



Polifarmacia en paciente VIH mayor de 50 años

ENRÍQUEZ OLIVAR L¹, PASQUAU J²

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España)

² Profesorado Máster online sobre infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana - Campus Esther, Hospital Rey Juan Carlos. Madrid (España)

Fecha de recepción: 23/11/2020 - Fecha de aceptación: 04/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300008>

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han aumentado su esperanza de vida, convirtiéndose así el VIH en una enfermedad crónica gracias al tratamiento antirretroviral (TAR), que aunque no sea capaz de erradicar el virus, mantiene la carga viral suprimida e incrementa el número de linfocitos-CD4. Consecuentemente, ha aumentado el número de comorbilidades en esta población, y con ello su polifarmacia.

Objetivo: Analizar la medicación TAR y no-TAR de pacientes VIH ≥ 50 años, determinando el grado de polifarmacia y las interacciones potenciales relevantes.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, analítico, transversal. Se incluyeron los pacientes VIH ≥ 50 años que acudieron al Servicio de Farmacia para recogida de medicación: 7-enero al 3-febrero, 2019. Se recogieron las variables: edad, sexo, estratificación según la

Estrategia de Atención Farmacéutica al Paciente Crónico de Jimena[®], TAR y medicación no-TAR.

Resultados: Se incluyeron un total de 114 pacientes ≥ 50 años, el 96,97% tenía medicación concomitante, destacando fármacos para el sistema cardiovascular y para el sistema nervioso central (SNC). Se identificaron 99 interacciones potenciales significativas TAR/no-TAR en 66 pacientes, ocurriendo principalmente con los fármacos para el SNC. Los TAR principalmente implicados fueron los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, inhibidores de la proteasa potenciados e inhibidores de la integrasa potenciados (INI/p).

Conclusiones: El médico prescriptor del TAR debe tener en cuenta la polifarmacia de estos pacientes, intentar desprescribir medicación innecesaria en la medida de lo posible y buscar alternativas con menor repercusión, como puede ser el uso de INI en el contexto del TAR.

Palabras clave: **Polifarmacia, desprescripción, infección VIH.**

Polypharmacy in HIV patient older than 50 years

SUMMARY

Background: Human immunodeficiency virus (HIV) in patients have increased their life expectancy, making HIV a chronic illness, thanks to the antiretroviral treatment (ART), which, despite the fact it is not able to eradicate the HIV, it keeps the viral load suppressed and increases the number of CD4 lymphocytes. Consequently, the number of comorbidities in this population has increased so, its polypharmacy as well.

Objective: To analyze the ART and non-ART medication of HIV patients ≥ 50 years old, determining the degree of

polypharmacy and relevant interactions.

Material and methods: Observational retrospective study, mono-site, analytical and transversal. HIV patients ≥ 50 years old who went to the Pharmacy Service for collecting medication from January 7th until February 3rd, 2019. The following variables were selected: age, sex, stratification according to the Strategy of Pharmaceutical Care to the Patient Chronic of Jimena[®], ART and non-ART medication.

Results: A total of 114 patients ≥ 50 years old were included, 96.97% had concomitant medication, highlighting drugs

for the cardiovascular system and for the central nervous system. 99 significant interactions ART/non-ART were identified in 66 patients, occurring mainly with drugs for the central nervous system. The ARTs mainly involved were the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, boosted protease inhibitors and boosted integrase inhibitors (INI).

Conclusions: Prescribe physicians of ARTs must take into account to the polypharmacy of the patients, try to deprescribe unnecessary medication as much as possible and find alternatives with less repercussion, such as the use of Inhibitors of the Integrase, in the context of ART.

Key words: **Polipharmacy, deprescription, HIV infection.**

INTRODUCCIÓN

La expectativa de vida de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ha ido aumentando paulatinamente con el paso del tiempo; gracias en gran parte, a la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR), de tal manera que se podría considerar el VIH como una enfermedad crónica. La supervivencia de la población infectada se equipara a la de la población general, siempre y cuando se inicie el TAR de forma prematura y haya una buena adherencia a este. Sí que existe un envejecimiento prematuro, en torno a unos 10 años de diferencia en este grupo de pacientes, consecuencia del estado basal de activación inmune e inflamación, a pesar de que exista un buen control inmuno-viroológico.

Según un estudio de la Comunidad Autónoma Vasca, más de la mitad de los pacientes tienen entre 46 y 65 años y el 76% sufre otra enfermedad crónica. Factores como el propio VIH, los efectos adversos a largo plazo del TAR y los estilos de vida menos saludables que suelen tener estos pacientes, ayudan a la aparición temprana de una serie de comorbilidades. También hay que tener en cuenta que la gran mayoría de estos pacientes iniciaron TAR de forma tardía.

El aumento de comorbilidades en esta población VIH anciana, ha llevado al uso de un mayor número de fármacos no relacionados con el VIH y esto a un aumento del riesgo de efectos adversos, interacciones potenciales, falta de adherencia, hospitalizaciones, caídas y muerte. En un estudio de polifarmacia en mayores infectados por el VIH, se vio que la mediana de medicación por paciente era de 13 medicamentos, un 66% tenía criterios de polifarmacia excluyendo el TAR, 70% tenía alguna interacción medicamentosa, 52% tenía al menos una prescripción inapropiada y un 17% una puntuación de riesgo anticolinérgico ≥ 3 .

JUSTIFICACIÓN

Las prescripciones inadecuadas conducen a una prescripción en cascada, para tratar efectos adversos ocasionados por fármacos en muchas ocasiones no necesarios, ocasionando al paciente más perjuicio que beneficio, sin tener en cuenta muchas veces interacciones potenciales medicamentosas con el resto de medicación del paciente, incluyendo plantas medicinales. Muchas veces, esto conlleva a la pérdida de adherencia terapéutica, siendo esta muy relevante en tratamientos como el TAR, pues se convierte una enfermedad que podría ser crónica en una enfermedad mortal.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

Análisis transversal del patrón de prescripción TAR y no TAR en la población VIH mayor de 50 años y valorar su adecuación y posibles mejoras.

2. Objetivos secundarios

- Determinar el grupo farmacológico de la medicación no TAR, según la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) más prescrita en la población a estudio.
- Estudiar las terapias TAR prescritas.
- Estimar el grado de polifarmacia existente en esta población.
- Analizar posibles interacciones potenciales.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional, unicéntrico, analítico, transversal.

2. Ámbito del estudio

Ámbito temporal: se reclutaron los pacientes VIH mayores de 50 años que acudieron al Servicio de Farmacia (SF) para recogida de medicación del 07 de enero al 03 de febrero de 2019.

Ámbito espacial: el trabajo se realizó con los pacientes que acudieron al área de pacientes externos del SF del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

3. Sujetos del estudio

Los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron VIH mayores de 50 años que acudieron a recoger el TAR al SF del HCUV durante las semanas a estudio.

4. Variables del estudio

- Grupo farmacológico más prescrito según la clasificación ATC.
- TAR más frecuente.
- Interacciones potenciales farmacológicas.
- Grado de polifarmacia.

5. Medios disponibles

Recursos materiales:

- Farmatools® v.2.6.: obtención del listado de pacientes a estudio y acceso al registro en papel e informatizado de la trayectoria de los pacientes en el SF.

- Historia clínica informatizada de Atención Especializada Jimena® versión 4, módulo de prescripción informatizada de recetas de Castilla y León (módulo PRES) y del sistema de Gestión de Informes Clínicos v.5.98.

Recursos humanos:

- Investigador principal: selección de pacientes, recogida y explotación de datos.

No recursos económicos.

6. Recogida de variables y fuentes de datos

El listado de pacientes se descargó del programa de gestión económica de Farmatools®.

La información relativa al TAR se obtuvo del programa de pacientes externos de Farmatools®.

La información relativa al tratamiento concomitante se obtuvo de la historia informatizada de Atención Especializada Jimena® y del sistema de Gestión de Informes Clínicos del hospital.

La estratificación según la Estrategia de Atención Farmacéutica al Paciente Crónico se obtuvo de la historia informatizada de Atención Especializada Jimena®.

7. Análisis de datos

Se creó un archivo Excel con todos los datos para su análisis, este fichero estaba protegido con claves para asegurar la confidencialidad de los pacientes, y no se envió por ningún medio ni se hizo copia alguna, de acuerdo la ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos.

Las variables cuantitativas continuas se describieron como media y desviación estándar, y las variables categóricas como un porcentaje (%).

8. Dificultades y limitaciones

Falta de información: no todos los pacientes estaban estratificados según la Estrategia de Atención Farmacéutica al Paciente Crónico en Jimena®, tampoco estaban recogidos todos los tratamientos de los pacientes del estudio en el

módulo PRES, bien por pertenecer a otra área o a una mutua privada o por dejar de ir a consultas de primaria o a recoger medicación a la farmacia.

Sesgo de selección: estudio de un corto periodo de tiempo, con una muestra reducida, por lo que la extrapolación al resto de la población sería relativa.

Sesgo de confusión: se ha subestimado el número de interacciones potenciales y por tanto su gravedad. No se han incluido las interacciones potenciales entre los TAR ni entre los fármacos no TAR.

9. Aspectos éticos

El estudio realizado fue aprobado previamente por el Comité Ético de la Investigación con medicamentos del Área de Salud Valladolid Este, de acuerdo con la declaración de Helsinki de octubre de 2013; se envió:

- Solicitud de evaluación del proyecto de investigación.
- Conformidad del jefe del SF del HCUV.
- Memoria de proyecto.

RESULTADOS

Durante las cuatro semanas del estudio, acudieron 212 pacientes VIH, de los cuales 114 (53,77%) eran mayores de 50 años, que fueron los que se incluyeron en el estudio. La población incluida fue en su mayoría hombres, con una media de edad de 58,14±8,16 años, como podemos ver en la tabla 1.

En la tabla 2, se recoge el tiempo que llevaban los pacientes a estudio en tratamiento con TAR; un 41,23% llevaba más de 15 años.

Las características del TAR se muestran en la tabla 3.

El 80,71% (n=92) de los pacientes presentaban un régimen de triple terapia basado en 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) más un tercer fármaco, siendo la combinación mayoritaria emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida (FTC/TDF ó TAF) con un 54,38% (n=62), de los cuales 30,65% (n=19) estaban con TAF; un 26,32% (n=30) estaba con abacavir/lamivudina (ABC/3TC).

La media de tomas de TAR diarias por paciente fue de 1,99±1,30, como vemos en la tabla 4.

La clasificación de la medicación concomitante que tenían los pacientes a estudio se muestra en la siguiente tabla 5, agrupada en función de la clasificación ATC. 18 (15,79%) pacientes no tenían medicación concomitante registrada, de ellos 15 (83,33%) no estaban clasificados según la estratificación de pacientes crónicos en situación de complejidad o pluripatológicos de la Estrategia de Atención al Paciente Crónico en Castilla y León; y los otros 3, según la estratificación mencionada previamente, uno era G1, otro G2 y el otro G3.

Descartamos los 15 pacientes de quienes no teníamos información ni acerca de su estratificación ni de la medicación concomitante (los 3 pacientes sin medicación, pero si estratificados, sí que se les consideró sin tratamiento concomitante). De los pacientes con medicación concomitante registrada, 96/99 (96,97%): 35 (36,46%) eran G3, 16 (16,67%) G2 y 28 (29,17%) G1.

Los fármacos del sistema cardiovascular (CV) fueron los más prescritos (22,42%), seguido de los del sistema nervioso central (SNC) (22,16%), tracto alimentario y metabolismo (18,46%), sistema músculo esquelético (ME) (15,82%), sistema respiratorio (7,3%), sangre y órganos hematopoyéticos (5,93%), preparados dermatológicos (3,74%), órganos de los sentidos (1,32%), suplementos (0,88%), antiinfecciosos para uso sistémico (0,66%),

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio

Variables	n = 114	%
Sexo		
Varón	79	69,30
Mujer	35	30,70
Edad		
50-54 años	42	36,84
55-59 años	44	38,60
60-64 años	11	9,65
65-79 años	8	7,01
≥70 años	9	7,90

Tabla 2. Tiempo de los pacientes del estudio con TAR

Tiempo en tratamiento con TAR	n=114	%
0-4 años	18	15,79
5-9 años	24	21,05
10-14 años	25	21,93
>15 años	47	41,23

agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (0,66%) y preparados hormonales sistémicos (0,66%).

La media de principios activos pertenecientes a la medicación concomitante por paciente (99 pacientes) fue de 5,26±5,26; y la media de tomas diarias también sobre dicha cohorte fue de 7,31±6,73 comprimidos por día.

La media de principios activos totales diarios por paciente, teniendo en cuenta la medicación TAR/no-TAR fue de 7,72±4,32, y la media de tomas diarias totales fue de 8,34±7,06.

La polifarmacia menor definida como el uso de 2 a 4 principios activos, incluyendo el TAR, se presentó en el 12,12% (12/99) de los pacientes, sin tener en cuenta los pacientes sin registro de estratificación ni de medicación concomitante; el uso de 5 o más principios activos definida como polifarmacia mayor, se presentó en el 87,88% (87/99) de los pacientes, de éstos, el 34,48% (30/87) tenía más de 10 principios activos, conocido como polifarmacia excesiva.

Se registraron 136 interacciones potenciales TAR/no-TAR en un total de 91 pacientes:

- 10 (7,35%) interacciones potenciales fueron graves-contraindicadas, correspondientes a 10 pacientes.
 - Darunavir/cobicistat (DRV/c) +: 1 con quetiapina, otra budesonida y 2 con simvastatina.
 - Darunavir/ritonavir (DRV/r) + budesonida.
 - Atazanavir/ritonavir (ATV/r) +: 1 con ziprasidona y otra con fluticasona.
 - Atazanavir/cobicistat (ATV/c) + omeprazol.
 - Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (EVG/c/TAF/FTC) + simvastatina.
 - Rilpivirina (RPV) + omeprazol.
- 89 (65,44%) interacciones potenciales fueron moderadas, correspondientes a 56 pacientes.
- 37 (27,21%) interacciones potenciales fueron leves, correspondientes a 25 pacientes.

Tabla 3. Características del TAR

Régimen	n=114		%	
Triple terapia				
2 ITIAN	ABC/3TC	TDF ó TAF/FTC	ABC/3TC	TDF ó TAF/FTC
+ ITINN	5	20	4,40	17,54
+INI	22	27 (8 INI/p)	19,30	23,68
+IP/p	3	15	2,63	13,16
Otras triples terapias				
ITIAN + INI + ITINN	2		1,75	
ITIAN + INI + IP/p	2		1,75	
ITIAN + IE + INI	1		0,88	
INI + IE + ITINN	1		0,88	
INI + IE + IP/p	1		0,88	
INI + IP/p + ITINN	1		0,88	
Biterapia				
ITIAN + INI	2		1,75	
ITIAN + IP/p	1		0,88	
INI + IP/p	2		1,75	
ITINN + IP/p	1		0,88	
Monoterapia				
IP/p	6		5,26	
Cuádruple terapia				
2 ITIAN + IP/p + INI	2		1,75	

Tabla 4. Tomas diarias del TAR

Número de tomas TAR diarias	n=114	%
1	49	42,99
2	43	37,73
3	9	7,89
4	6	5,26
5	3	2,63
6	2	1,75
7	2	1,75

Las interacciones potenciales ocurrieron principalmente para los fármacos del SNC (34,34%), sistema CV (37,37%), seguido de IP/p (36,36%) y EVG/c (16,16%), del sumatorio total de interacciones potenciales graves y moderadas.

DISCUSIÓN

Más de la mitad de los pacientes que acudieron al SF para recoger medicación en las 4 semanas del estudio eran mayores de 50 años. El 75,44% de los pacientes ≥ 50 años no superaban los 60 años, siendo el 27,91% de estos pacientes entre 50 y 60 años, pertenecientes al grupo G3 de la Estrategia de Atención al Paciente Crónico en Castilla y León.

El 96,97% de los pacientes con historia farmacoterapéutica en el módulo de atención primaria, tenían medica-

ción concomitante; destacando medicación del sistema CV, SNC, tracto alimentario y metabolismo y sistema ME. Estos resultados son acordes a los estudios actuales sobre el paciente VIH, considerado como un paciente crónico, en quien se han sustituido los eventos del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) por enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurológicas, en consonancia a otros factores como son: el tiempo hasta el diagnóstico, la duración del TAR, número de linfocitos CD4 y carga viral; los cuales, pueden influir en la presencia de comorbilidades.

Se identificaron 99 interacciones potenciales significativas TAR/no-TAR en un total de 66 pacientes, ocurriendo principalmente con los fármacos para el SNC. Los fármacos TAR principalmente implicados fueron los ITINN, IP/p e INI/p; por lo que podemos considerar que un régimen de 2 ITIAN + 1 INI sin potenciar, sería un régimen con menos interacciones potenciales, siendo más seguro en general; en particular, en pacientes polimedcados.

La mayoría de los pacientes llevan años con muchas de los tratamientos concomitantes, y con frecuencia, dado que es una tarea compleja el revisar también diagnósticos y tratamientos establecidos por otros profesionales, no se dedica el tiempo necesario para valorar el beneficio, riesgo o necesidad de su continuación, ni cómo repercuten nuevos fármacos en la prescripción global del paciente, pudiendo existir en muchas ocasiones la posibilidad de desprescribir.

Tabla 5. Medicación concomitante al TAR

Fármaco	n=455	%	Fármaco	n=455	%
Tracto alimentario y metabolismo	84	18,46	Fenofibrato	2	0,44
Omeprazol	23	5,05	Nifedipino	2	0,44
Calcifediol	13	2,85	Nebivolol	2	0,44
Metformina	8	1,77	Rosuvastatina	2	0,44
Calcio-colecalciferol	5	1,10	Nitroglicerina-cafeína citrato	2	0,44
Pantoprazol	5	1,10	Nitroglicerina	1	0,22
Ranitidina	5	1,10	Hidroclorotiazida-losartan	1	0,22
Cleboprida-dimeticona	4	0,89	Hidroclorotiazida-valsartan-amlodipino	1	0,22
Insulina glargina	3	0,66	Hidroclorotiazida-enalapril	1	0,22
Mesalazina	3	0,66	Hidroclorotiazida-valsartan-amlodipino	1	0,22
Lansoprazol	2	0,44	Hidroclorotiazida-lisinopril	1	0,22
Esomeprazol	1	0,22	Espironolactona	1	0,22
Famotidina	1	0,22	Indapamida	1	0,22
Lactulosa	1	0,22	Barnidipino	1	0,22
Metformina-sitagliptina	1	0,22	Pitavastatina	1	0,22
Metformina-linagliptina	1	0,22	Fluvastatina	1	0,22
Sitagliptina	1	0,22	Ezetimiba-rosuvastatina	1	0,22
Insulina insulatard	1	0,22	Ezetimiba-simvastatina	1	0,22
Insulina aspart	1	0,22	Pravastatina-fenofibrato	1	0,22
Insulina detemir	1	0,22	Ambroxol	1	0,22
Glucagón	1	0,22	Resincolestiramina	1	0,22
Lactogluconato cálcico-calcio carbonato	1	0,22			
Calcitriol	1	0,22	Sistema músculo esquelético	72	15,82
Retinol-aceite de oliva	1	0,22	Paracetamol	26	5,71
			Metamizol	8	1,77
Sangre y órganos hematopoyéticos	27	5,93	Ibuprofeno	6	1,31
Ácido acetil salicílico	17	3,74	Alopurinol	6	1,31
Clopidogrel	4	0,89	Tramadol-paracetamol	4	0,89
Ácido fólico-cianocobalamina	2	0,44	Dexketoprofeno	4	0,89
Apixaban	1	0,22	Mometasona	3	0,66
Acenocumarol	1	0,22	Etoricoxib	2	0,44
Prasugrel	1	0,22	Capsaicina	2	0,44
Hierro II	1	0,22	Ácido alendrónico	2	0,44
			Condroitín sulfato	2	0,44
Sistema cardiovascular	102	22,42	Tramadol-dexketoprofeno	1	0,22
Atorvastatina	11	2,40	Budesonida	1	0,22
Enalapril	10	2,18	Almotriptan	1	0,22
Gemfibrozilo	9	1,97	Rizatriptan	1	0,22
Irbesartan	6	1,31	Hidroclorotiazida-valsartan-amlodipino	1	0,22
Bisoprolol	6	1,31	Celecoxib	1	0,22
Hidroclorotiazida-irbesartan	5	1,10	Meloxicam	1	0,22
Furosemida	4	0,89			
Amlodipino	4	0,89	Preparados dermatológicos	17	3,74
Atenolol	4	0,89	Ciclopirox	5	1,10
Propranolol	4	0,89	Metilprednisolona	3	0,66
Pravastatina	4	0,89	Floucinolon	3	0,66
Ramipril	3	0,66	Metronidazol	1	0,22
Hidroclorotiazida-olmesartan	3	0,66	Clotrimazol	1	0,22
Tamsulosina	3	0,66	Ketoconazol	1	0,22

Tabla 5. Medicación concomitante al TAR (cont.)

Fármaco	n=455	%	Fármaco	n=455	%
Nistatina	1	0,22	Amitriptilina	1	0,22
Terbinafina	1	0,22	Sulodexida	1	0,22
Prednicarbato	1	0,22	Zopiclona	1	0,22
Antiinfecciosos para uso sistémico	3	0,66	Levomepromazina	1	0,22
Doxicilina	1	0,22	Trazodona	1	0,22
Rifaximina	1	0,22	Ziprasidona	1	0,22
Trimetoprim-sulfametoxazol	1	0,22	Loprazolam	1	0,22
Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	3	0,66	Tapentadol	1	0,22
Ácido micofenólico	1	0,22	Oxcarbazepina	1	0,22
Tacrólimus	1	0,22	Amisulpirida	1	0,22
Tamoxifeno	1	0,22	Clortalidona	1	0,22
Sistema nervioso	101	22,16	Disulfiram	1	0,22
Lorazepam	22	4,85	Aripiprazol	1	0,22
Pregabalina	7	1,55	Levosulpirida	1	0,22
Clorazepato	5	1,11	Sistema respiratorio	33	7,3
Diazepam	4	0,89	Salbutamol	7	1,55
Mirtazapina	4	0,89	Ipatropio	4	0,89
Olanzapina	4	0,89	Budesonida-formoterol	4	0,89
Lormetazepam	4	0,89	Fluticasona-salmeterol	3	0,66
Zolpidem	4	0,89	Terbutalina	3	0,66
Bromazepam	3	0,66	Cetirizina	3	0,66
Quetiapina	3	0,66	Tiotropio	2	0,44
Desvenlafaxina	3	0,66	Formoterol-aclidinio	2	0,44
Paroxetina	3	0,66	Fluticasona	1	0,22
Escitalopram	3	0,66	Indacaterol-glicopirronio	1	0,22
Alprazolam	2	0,44	Tiotropio-olodaterol	1	0,22
Sertralina	2	0,44	Carbocisteína	1	0,22
Clonazepam	2	0,44	Bilastina	1	0,22
Fentanilo	2	0,44	Órganos de los sentidos	6	1,32
Morfina	2	0,44	Azelastina	3	0,66
Topiramato	2	0,44	Lágrimas artificiales	2	0,44
Ketazolam	1	0,22	Timolol-dorzolamida	1	0,22
Bupropion	1	0,22	Preparados hormonales sistémicos	3	0,66
Levetiracetam	1	0,22	Levotiroxina	3	0,66
Venlafaxina	1	0,22	Suplementos	4	0,88
Lamotrigina	1	0,22	Ensure	3	0,66
Tiaprída	1	0,22	Nutavant	1	0,22

Tabla 6. Interacciones potenciales TAR/no-TAR

Interacciones potenciales	IP/p	ITINN	INI	ITIAN	EVG/c
Graves	80,00%	10,00%	10,00%	-	-
Moderadas	31,23%	40,22%	16,63%	2,03%	9,89%

Ejemplos:

- Una gran parte de los pacientes VIH tienen problemas de insomnio, toman fármacos para combatirlo y lo hacen de manera crónica; por ejemplo, no se deberían usar benzodicepinas durante un periodo de tiempo superior a 3 meses por ocasionar dependencia, reducción de la atención, memoria y agilidad, facilitando episodios confusionales e incrementando el riesgo de caídas.

- Muchos pacientes tienen varios fármacos con efecto anticolinérgico en el tratamiento, teniendo en cuenta que en pacientes mayores, el metabolismo y la eliminación están disminuidos; por lo que tienen mayor riesgo de tener síntomas relacionados con el efecto anticolinérgico como: déficit cognitivo, exacerbación de síntomas cognitivos y deterioro funcional que pueden conducir a un falso diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo moderado.

- Habría que valorar el beneficio/riesgo de las estatinas con fines preventivos en esta población, puesto que pueden producir interacciones potenciales importantes, aumentando únicamente el riesgo y la frecuencia de efectos adversos a partir de una cierta edad y condición. En este estudio hay 2 pacientes con DRV/c + simvastatina y otro con TAF/FTC/EVG/c + simvastatina, ambas interacciones potenciales consideradas graves, contraindicada su administración concomitante, pues los niveles de simvastatina son incrementados por la inhibición del CYP3A producida por dicha medicación TAR, pudiendo causar miopatía, incluyendo rhabdomiolisis; si éstas son realmente necesarias, una opción podría ser el cambio a una estatina con menor metabolismo hepático como puede ser la pravastatina.

- Otra familia muy prescrita en la población general es la de los IBP, en muchos casos de forma innecesaria, aumentando la polifarmacia de los pacientes. En nuestro estudio, dos pacientes presentan interacciones potenciales graves con contraindicación de administrar concomitantemente: RPV y ATV/c con omeprazol: el IBP disminuye la solubilidad de ATV al incrementar el pH gástrico, lo que conlleva a una disminución de su área bajo la curva (AUC), concentración máxima (C_{máx}) y concentración mínima (C_{mín}) alrededor del 94%, 96% y 95% respectivamente; con RPV sucede lo mismo pero la disminución es menor: 40% AUC, 33% C_{mín} y 40% C_{máx}. Una opción, si existen realmente problemas gástricos, sería la toma de un antiácido 2 horas antes o 4 horas después del antirretroviral, o de un antagonista del receptor H₂ de la histamina 12 horas antes o 4 horas después del antirretroviral.

- Respecto a los fármacos del sistema ME como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la mayoría de los pacientes los tienen pautados si lo precisan. En los casos en los que realmente fuera necesario un AINE, sería más adecuada la prescripción de naproxeno, pues es el AINE que presenta menor riesgo de trombosis y hemorragia; también, cabría la posibilidad de adicionar paracetamol en la prescripción de estos pacientes mayormente ancianos, por el menor daño renal que conlleva.

CONCLUSIONES

El paciente VIH es un paciente crónico, con muchas comorbilidades, influyendo en ello la continua activación del sistema inmune y la inflamación provocada por el propio virus; razón por la que la mayoría de los pacientes toma alguna

medicación concomitante al TAR, sobre todo los mayores de 50 años (en este estudio más del 50% de la población).

El especialista debe tener sumo cuidado en lo que a la polimedición se refiere para evitar un fracaso terapéutico; pues ésta, no solo genera un problema por su potencial de interacciones con los antirretrovirales (ARV), sino que también representa un problema de toxicidad, generalmente silente, pero acumulativa y potencialmente emergente en el futuro, colaborando en la aparición de comorbilidades y en el proceso de envejecimiento; incluso como consecuencia de interacciones potenciales.

También, es el momento idóneo para revisar detenidamente toda la medicación habitual del paciente y averiguar si en realidad todas sus prescripciones son necesarias, valorando el beneficio/riesgo y evitando al máximo la prescripción en cascada; a la vez, es igualmente importante promover la desprescripción de los ARV innecesarios, desescalando las triples terapias a 2 o incluso a 1 principio activo en determinadas ocasiones. Es de vital importancia el abordaje multidisciplinar del paciente; es decir, no solo es importante establecer un adecuado control del VIH, si no también realizar un buen abordaje de las patologías que se puedan desarrollar a lo largo del tiempo.

Agradecimientos: Encarnación Abad Lecha y Berta Rogado Vegas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

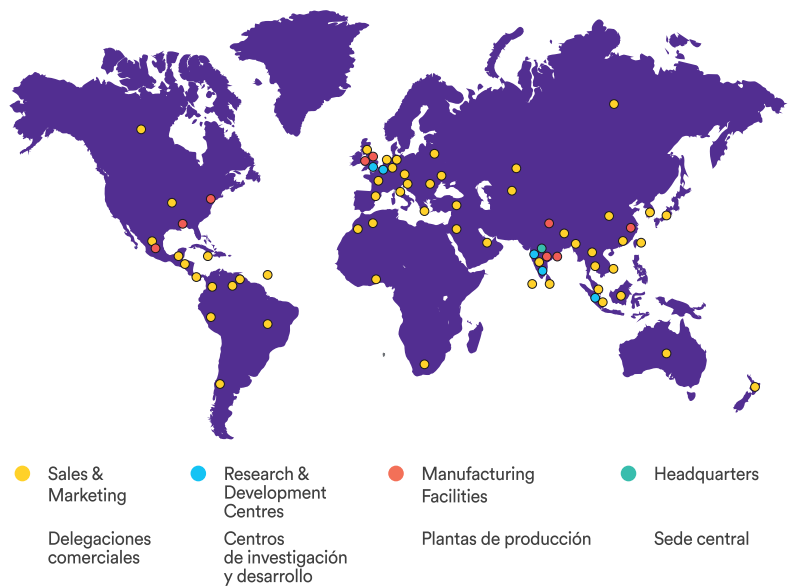
- Bernal E, Brañas F, Folguera C, Gimeno M, Lázaro A, Olalla J, Robustillo A, Sánchez M, Sánchez-Rubio J, Tuset B. Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wphttp://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/09/gesida_desprescripcion_farmacologica_de_la_terapia_no_antirretroviral_en_pacientes_con_infeccion_por_VIH.pdf
- Vivir con el VIH: retos en la gestión del VIH en España. The Economist Intelligence Unit Limited 2017. Disponible en: <https://perspectives.eiu.com/sites/default/files/images/Gilead%20HIV%20in%20Spain%20Report%20-%20Spanish.pdf>.
- Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, Drug-Drug Interactions, and Potentially Inappropriate Medications in Older HIV-Infected. *Marzo-2014*;62(3):447-453. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4043391/>.
- Cohorte Española VACH. Disponible en: <http://www.vach.es/> Accedido el 12 de Abril de 2019.
- Base de datos Liverpool. Disponible en www.hiv-druginteractions.com.
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Victoria Almeida-González C. Prevalence of Polypharmacy and Association to Pharmacotherapy Complexity in Older HIV-Positive Patients. The Sevihlla Study. *IJOAR*. 2019;2:35:2637-3742.
- Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):511-514. doi:10.1093/jac/dkw437.
- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Javier Armesto-Gomez F, RabanqueHernandez MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV clinical trials*. 2015 May-Jun;16(3):117-24.
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011 Feb;27(1):17-26.



Good Health Can't Wait.

We are a global pharmaceutical company with a presence in more than 60 countries. What unites our 23 000 associates across the globe is a common belief: Good Health Can't Wait. These simple words describe the deep-rooted belief that drives us to accelerate access to affordable and high-quality medicines – with every product we launch. We do this by leveraging technology and manufacturing excellence and constantly improving our environmental footprint to promote a healthy planet.

Somos una compañía farmacéutica global con presencia en más de 60 países. Lo que une a nuestros 23 000 empleados en todo el mundo es una creencia común: La Buena Salud No Puede Esperar. Estas simples palabras describen la creencia profundamente arraigada que nos impulsa a acelerar el acceso a medicamentos asequibles y de alta calidad, con cada producto que lanzamos. Lo hacemos aprovechando la tecnología y la excelencia en la fabricación y mejorando constantemente nuestra huella ambiental para promover un planeta sostenible.



www.drreddys.com

Dr.Reddy's

Incidencia de hipopotasemia en pacientes con neutropenia febril que reciben tratamiento con anfotericina B liposomal

CANTARELLI L, GUTIÉRREZ NF, NAZCO CASARIEGO GJ, GONZÁLEZ GARCÍA J

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife (España)

Fecha de recepción: 11/01/2021 - Fecha de aceptación: 03/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300009>

RESUMEN

Objetivos: Describir la incidencia, la gravedad y los factores asociados a la aparición de hipopotasemia en pacientes con neutropenia febril en tratamiento con anfotericina B liposomal.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo (enero 2010-mayo 2020), que incluyó a aquellos pacientes hematológicos con neutropenia febril que recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal durante al menos 72 h. Se evaluó la incidencia de aparición de hipokalemia asociada al empleo del fármaco, la gravedad de la misma, así como el impacto del empleo de una suplementación de potasio sobre la aparición de hipokalemia en este grupo de pacientes.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes (50,6% mujeres [n=45]; edad media 63,5 años [20-90]). El 59,6% (n=53) de los pacientes desarrolló hipopotasemia durante el trata-

miento con anfotericina B liposomal: leve (52,8%, n=28), moderada (35,8%, n=19) y grave (11,3%, n=6). El empleo de una suplementación de inicio precoz a base de potasio disminuyó la tasa de aparición de hipokalemia en estos pacientes (p=0,001). El periodo entre el inicio del fármaco y el aporte de potasio fue menor en pacientes que no desarrollaron hipokalemia (p<0,001). Asimismo, este grupo de pacientes se benefició de periodos más prolongados de suplementación (p=0,002) y terapia antifúngica (p=0,039). **Conclusiones:** La hipopotasemia es un efecto adverso muy frecuente en pacientes con neutropenia febril que reciben tratamiento con anfotericina B liposomal, siendo necesario el establecimiento de protocolos de suplementación de potasio que disminuyan el riesgo de aparición de esta reacción adversa.

Palabras clave: Hipokalemia, neutropenia febril, anfotericina B liposomal, agentes antifúngicos, efectos adversos.

Incidence of hypokalemia in patients with febrile neutropenia receiving treatment with liposomal amphotericin B

SUMMARY

Objectives: To describe the incidence, severity and factors associated with the appearance of hypokalemia in patients with febrile neutropenia in treatment with liposomal amphotericin B.

Methods: Retrospective unicenter study (January 2010-May 2020), which included those hematological patients with febrile neutropenia who were treated with liposomal amphotericin B for at least 72 h. The incidence of hypokalemia

associated with the use of the drug, its severity, and the influence of potassium supplementation on the occurrence of hypokalemia in this group of patients were evaluated.

Results: 89 patients were included (50.6% women [n=45]; mean age 63.5 years [20-90]). 59.6% (n=53) of patients developed hypokalemia during treatment with liposomal amphotericin B: mild (52.8%, n=28), moderate (35.8%, n=19) and severe (11.3%, n=6). The use

of early-onset potassium-based supplementation decreased the rate of occurrence of hypokalemia in these patients (p=0.001). The period between drug initiation and potassium intake was lower in patients who did not develop hypokalemia (p<0.001). Likewise, this group of patients benefited from longer periods of supplementation (p=0.002) and antifungal therapy (p=0.039).

Conclusions: Hypokalemia is a very frequent adverse effect in patients with febrile neutropenia who are treated with liposomal amphotericin B. It is necessary to establish protocols for potassium supplementation to reduce the risk of this adverse reaction.

Key words: Hypokalemia, febrile neutropenia, liposomal amphotericin B, antifungal agents, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre en el paciente neutropénico es una situación frecuente y de alta gravedad potencial que precisa una actuación reglada y urgente. Aparece habitualmente en pacientes oncológicos que reciben tratamiento citostático y es más frecuente y grave, a mayor profundidad de la neutropenia y a mayor duración de la misma¹. Habitualmente es debida a infecciones invasivas producidas por bacterias y, con menor frecuencia, por hongos². Por ello, si tras varios días de tratamiento antibiótico de amplio espectro persiste la fiebre, debe de considerarse la posibilidad de desarrollo de una infección fúngica invasiva (IFI). En este sentido, la anfotericina B liposomal (L-AMB)³, se considera el tratamiento de elección, debido al amplio espectro de actividad que presenta el fármaco y que la mayoría de pacientes han recibido azoles previamente como profilaxis⁴. Sin embargo, a pesar de haber demostrado una elevada eficacia⁵, su empleo no resulta exento de reacciones adversas. La más característica es la nefrotoxicidad, sin embargo, otros efectos adversos, en muchas ocasiones, suelen pasar desapercibidos por los clínicos. Entre ellos destaca la aparición de hipopotasemia. La L-AMB provoca la alteración de la membrana del epitelio tubular renal, aumentando su permeabilidad, lo que condiciona un aumento en la eliminación renal de potasio⁶. Se ha reportado la aparición de este efecto adverso hasta en el 50% de los pacientes que reciben tratamiento con L-AMB^{6,7}.

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo del presente estudio ha consistido en evaluar la incidencia de hipopotasemia, así como su gravedad y los posibles factores asociados a la aparición de la misma, durante el tratamiento con L-AMB en pacientes hematológicos con neutropenia febril, en un hospital de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo, de 10 años de duración (enero 2010-mayo 2020), en el cual se incluyeron a todos aquellos pacientes con neutropenia febril, hospitalizados en la planta de hematología de un hospital de tercer nivel, que recibieron tratamiento con L-AMB durante un mínimo de 72 h.

Población del estudio

El seguimiento se llevó a cabo a través de la historia clínica electrónica, de la que se recogieron los datos demográficos y clínicos correspondientes a la edad, sexo, duración del tratamiento antifúngico con L-AMB, antibioterapia previa, tiempo de estancia hospitalaria y exitus durante la misma, periodo entre inicio del tratamiento con L-AMB y la aparición de hipokalemia y tiempo desde la finalización del tratamiento con L-AMB hasta el alta hospitalaria.

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos, identificando a aquellos pacientes que desarrollaron hipokalemia durante el tratamiento con L-AMB (grupo hipokalemia) y aquellos sin hipokalemia (grupo normokalemia).

Se definió hipokalemia como una concentración de potasio plasmática inferior a 3,5 mEq/L. Se clasificó como leve la presencia de concentraciones plasmáticas de potasio entre 3-3,5 mEq/ml; moderada entre 2,5-2,9 mEq/mL y grave aquella con cifras de potasio sérico inferiores a 2,5 mEq/mL.

En la recogida de datos, con el objetivo de evaluar la incidencia de hipopotasemia en este grupo de pacientes, se determinaron los valores respectivos a la concentración plasmática de potasio, tanto de forma previa como durante el tratamiento con L-AMB.

Asimismo, se evaluó la influencia, sobre la aparición de hipokalemia, del empleo de una suplementación de potasio tanto oral como intravenosa (IV) concomitante al tratamiento con L-AMB.

Se determinó, para cada grupo asignado en el estudio, el momento de inicio del aporte de potasio y su duración, el periodo entre el inicio de tratamiento con L-AMB y el inicio de la suplementación con potasio, así como el periodo entre la aparición de hipokalemia y el aporte de potasio.

Análisis estadístico

En el análisis de subgrupos del estudio, las comparaciones entre variables continuas, expresadas como promedio y desviación estándar (DE), se llevaron a cabo mediante la prueba de U de Mann Whitney, mientras que las comparaciones entre los grupos de las variables cualitativas, expresadas como frecuencia y porcentaje, se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor p era inferior a 0,05. Todos los análisis se calcularon usando el software SPSS versión 25.0.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 134 pacientes con neutropenia febril iniciaron tratamiento con L-AMB. Se excluyeron 45 pacientes debido a un empleo de L-AMB durante un periodo de tiempo inferior a 72 h y/o alteraciones analíticas en los niveles de potasio previo al inicio del tratamiento, incluyéndose en el análisis final 89 pacientes. Las características basales correspondientes a los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la tabla 1. En el 46,1% de los casos (n=41), L-AMB fue administrado como terapia antifúngica de primera línea.

No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento.

Se determinó que el 59,6% (n=53) de los pacientes desarrolló hipopotasemia durante el tratamiento con L-AMB. Ésta resultó ser de carácter leve en el 52,8% de los casos (n=28), el 35,8% (n=19) moderada y grave en el 11,3% (n=6).

Tal como queda reflejado en la tabla 2, la comparación entre los subgrupos del estudio, demostró que la duración del tratamiento con L-AMB fue mayor en el grupo de pacientes sin hipokalemia (p=0,039), sin embargo, no se encontraron diferencias en la duración del ingreso en la planta de hospitalización, tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta hospitalaria y tasa de mortalidad.

El estudio reveló que el empleo de una suplementación a base de potasio previa al inicio del tratamiento con L-AMB, disminuía de manera significativa la incidencia de aparición de hipokalemia (p=0,001). El análisis estadístico demostró, además, que en aquellos pacientes que no desarrollaron hipokalemia tras la administración de L-AMB (grupo normokalemia), la duración del aporte de potasio fue prolongado (p=0,002), así como el periodo entre el inicio del tratamiento con el fármaco y el inicio de la suplementación con potasio fue inferior en este grupo de pacientes, comparado con el grupo con hipokalemia (p<0,001).

DISCUSIÓN

El empleo en práctica clínica habitual de agentes antineoplásicos es responsable de inducir al paciente a un estado de inmunosupresión severo¹, aumentado con ello la susceptibilidad a

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Total	Grupo hipokalemia			Grupo normokalemia	p
		Total	Leve	Moderada/ grave		
Numero de pacientes, n (%)	89 (100)	53 (59,6)	28 (31,5)	25 (28,1)	36 (40,4)	
Edad (años)						
Media (DE)	63,5 (16,9)	61,6 (16,3)	62,6 (17,1)	60,4 (15,7)	65,2 (18,1)	0,279
Rango	20-90	20-88	24-88	20-85	29-90	
Sexo, n (%)						
Hombres	44 (49,4)	25 (47,2)	14 (50,0)	11 (44,0)	19 (52,8)	0,606
Mujeres	45 (50,6)	28 (52,8)	14 (50,0)	14 (56,0)	17 (47,2)	
Diagnóstico de base						
LMA, n (%)	43 (48,3)	27 (50,9)	13 (46,4)	14 (56,0)	16 (44,4)	
Linfoma, n (%)	15 (16,8)	11 (20,8)	7 (25,0)	4 (16,0)	4 (11,1)	
MM, n (%)	11 (12,4)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	6 (16,7)	
SMD, n (%)	12 (13,5)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	7 (19,4)	
Otra, n (%)	8 (9,0)	5 (9,4)	2 (7,1)	3 (12,0)	3 (8,3)	
Línea de tratamiento previa, n (%)						
Total	41 (46,1)	21 (39,6)	10 (35,7)	11 (44,0)	20 (55,6)	
Caspofungina	18 (43,9)	9 (17,0)	4 (14,3)	5 (20,0)	9 (25,0)	
Micafungina	1 (2,4)	1 (1,9)	-	1 (4,0)	-	
Anidulafungina	3 (7,3)	2 (3,8)	-	2 (8,0)	1 (2,8)	
Fluconazol	5 (12,2)	3 (5,7)	2 (7,1)	1 (4,0)	2 (5,6)	
Voriconazol	11 (26,9)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	6 (16,7)	
Itraconazol	2 (4,9)	1 (1,9)	1 (3,6)	-	1 (2,8)	
Posaconazol	1 (2,4)	-	-	-	1 (2,8)	

DE: desviación estándar; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico.

desarrollar infecciones sistémicas de etiología tanto bacteriana como fúngica. L-AMB, en ese aspecto, ha demostrado presentar una elevada eficacia antifúngica en este grupo de pacientes⁵, por lo que, más de 40 años después de su introducción en la práctica clínica, sigue considerándose el tratamiento de elección en esta población. A pesar de tener un perfil de toxicidad aceptable, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto como alrededor del 60% de los pacientes hematológicos con neutropenia febril desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con L-AMB, siendo de carácter moderado o grave en el 47,2% de los casos. Resultados similares han sido publicados anteriormente en la literatura científica^{6,7}, sin embargo, en la actualidad muchos centros hospitalarios carecen de protocolos de suplementación de potasio para pacientes que van a iniciar tratamiento con L-AMB^{6,7}. En este sentido, Okada y colaboradores⁶, argumentaron como la suplementación con 40-50 mEq de potasio/día, iniciada en las primeras 48 h desde el inicio del tratamiento con L-AMB es capaz de disminuir en un 40% el riesgo de aparición de hipopotasemia.

El trabajo realizado, ha podido constatar este hecho, demostrando como el empleo precoz de una suplementación a base de potasio disminuía la incidencia de hipokalemia en nuestra población ($p=0,001$). Además, se vio que en aquellos casos en los cuales este fenómeno adverso se producía de igual forma durante la administración de L-AMB en pacientes suplementados, era debido a un inicio tardío del aporte electrolítico y a periodos

de administración considerablemente más cortos, en comparación con los pacientes que no desarrollaron hipokalemia.

Un hecho a destacar, es la ausencia de datos en los registros electrónicos de dispensación referentes a la dosis empleada de suplementación de potasio en nuestra población. De tal forma que, serán necesarios futuros estudios prospectivos que demuestren el impacto de la dosificación de potasio en la suplementación de pacientes hematológicos tratados con L-AMB.

CONCLUSIONES

En conclusión, con el presente estudio se confirma como la hipokalemia derivada de la administración de anfotericina B liposomal, es un fenómeno adverso que se desarrolla con elevada frecuencia en pacientes hematológicos que presentan neutropenia febril en nuestro centro.

Los resultados obtenidos reflejan tasas de incidencia similares a las observadas en estudios anteriores encontrados en la literatura científica y demuestran como el empleo de una adecuada suplementación temprana con potasio en la práctica clínica real es capaz de disminuir la incidencia en la aparición de hipokalemia asociada al uso de este fármaco.

Todo ello remarca la necesidad de un establecimiento de protocolos hospitalarios basados en una suplementación de potasio, en pacientes hematológicos tratados con L-AMB, con el fin de disminuir el riesgo de aparición de hipokalemia y la consecuente morbimortalidad asociada.

Tabla 2. Resultados de pacientes tratados con L-AMB grupo hipokalemia vs. grupo normokalemia

N=89	Total	Grupo hipokalemia			P	Grupo normokalemia	P
		Total	Leve	Moderada/ grave			
Duración de estancia hospitalaria (días)							
Media (DE)	41,3 (19,6)	40,5 (21,3)	40,1 (18,4)	41,1 (24,5)	0,936	42,3 (29,3)	0,786
Rango	8,0-170,0	8,0-108,0	9,0-78,0	8,0-108,0		8,0-170,0	-
Duración del tratamiento con L-AMB (días)							
Media (DE)	15,8 (8,9)	16,9 (12,4)	14,9 (13,5)	19,1 (10,8)	0,039	14,1 (17,1)	0,039
Rango	3,0-104,0	3,0-68,0	3,0-68,0	3,0-41,0		3,0-104,0	-
Periodo entre inicio del tratamiento con L-AMB y aparición de hipokalemia							
Media (DE)	4,9 (2,5)	5,1 (4,9)	4,9 (4,7)	4,6 (5,3)	0,389	-	-
Rango	0,0-21,0	0,0-21,0	0,0-21,0	0,0-17,0		-	-
Suplementación con potasio, n (%)							
Total	35,0 (39,4)	27,0 (50,9)	11 (39,3)	16 (64,0)	0,072	8,0 (22,2)	0,006
Suplementación previa al inicio del tratamiento con L-AMB	7,0 (7,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)		7,0 (19,4)	0,001
Pacientes sin suplementación, n (%)	54,0 (60,7)	26,0 (49,1)	17,0 (60,7)	9,0 (36,0)		28,0 (77,8)	
Duración de la suplementación (días)							
Media (DE)	12,7 (5,3)	8,9 (8,1)	7,8 (6,5)	9,7 (9,2)	0,673	25,6 (19,6)	0,002
Rango	1,0-67,0	1,0-30,0	2,0-23,0	1,0-30,0		10,0-67,0	
Periodo desde inicio L-AMB hasta inicio de suplementación con potasio (días)							
Media (DE)	8,0 (3,7)	10,3 (10,7)	9,5 (12,3)	10,9 (9,8)	0,692	0,25 (0,46)	<0,001
Rango	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-32,0		0,0-1,0	
Periodo entre la aparición de hipokalemia y suplementación con potasio (días)							
Media (DE)	7,2 (3,2)	7,2 (10,1)	6,5 (13,1)	7,2 (7,1)	0,176	-	-
Rango	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-24,0		-	-
Tiempo desde la finalización del tratamiento con L-AMB hasta el alta hospitalaria (días)							
Media (DE)	13,2 (10,1)	10,6 (10,2)	12,4 (15,6)	8,9 (15,2)	0,219	16,5 (28,1)	0,401
Rango	0,0-151,0	0,0-68,0	0,0-66,0	0,0-68,0		0,0-151,0	-
Exitus durante el tratamiento con L-AMB, n (%)	13,0 (14,6)	9,0 (17,0)	3,0 (10,7)	6,0 (24,0)	0,346	5,0 (13,9)	0,694

DE: desviación estándar; L-AMB: anfotericina B liposomal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhardwaj AS, Navada SC. Management of chemotherapy-induced neutropenic fever. *Hosp Pract* (1995). 2013;41(1):96-108.
- Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G, Brown P, Sengeløv H, Lundgren J, et al. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection among Patients Treated with Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):1-7.
- Ando T, Shibuya K. Clinical management of pulmonary aspergillosis. *Japan Med Assoc J*. 2005;48(12):601-6.
- Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in

Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(4):174-81.

- Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: A pooled analysis. *Mycoses*. 2007;50(3):205-9.
- Okada N, Azuma M, Imanishi M, Zamami Y, Kirino Y, Nakamura T, et al. Potential Usefulness of Early Potassium Supplementation for Preventing Severe Hypokalemia Induced by Liposomal Amphotericin B in Hematologic Patients: A Retrospective Study. *Clin Ther*. 2018;40(2):252-60.
- Usami E, Kimura M, Kanematsu T, Yoshida S, Mori T, Nakashima K, et al. Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal-amphotericin B. *Exp Ther Med*. 2014;7(4):941-6.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Implantación del Comprehensive Medication Management en pacientes costarricenses con enfermedad renal crónica

OROZCO-SOLANO S¹, SILVA-CASTRO MM²

1 Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia. Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Caja Costarricense de Seguro Social. San José (Costa Rica)

2 Máster Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacoterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de San Jorge. Zaragoza (España)

Fecha de recepción: 20/12/2020 - Fecha de aceptación: 19/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000010>

RESUMEN

Objetivo: Determinar los resultados de la implantación del Comprehensive Medication Management (CMM) brindada a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que asistieron al Servicio de Nefrología de un Hospital en Costa Rica. **Métodos:** Estudio cuali-cuantitativo mixto, observacional, descriptivo y prospectivo, en pacientes que asisten al consultorio de Atención Farmacéutica de un hospital, mediante el proceso asistencial CMM, análisis de resultados intermedios y preliminares de calidad de vida relacionada con salud (CVRS) mediante EQ 5D-5L.

Resultados: En el estudio piloto 11 pacientes completaron la primera visita y 9 pacientes la tercera visita; se analizaron 45 condiciones clínicas, y se obtuvo una condición clínica resuelta, 20 estables, 10 con mejoría. Se identificaron 62 pro-

blemas farmacoterapéuticos (DTP por sus siglas en inglés), media 5,6/paciente. Respecto a la CVRS los discursos de los pacientes trasplantados renales indicaron una mejor valoración (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar), en comparación con pacientes ERC estadio 5 diálisis 5D (mayor afectación movilidad). La utilidad cambió de una media $0,64 \pm 0,12$ a $0,72 \pm 0,12$, la autopercepción de salud EQ VAS $68,18 \pm 23,58$, a $87,22 \pm 8,53$; y respecto a los años de vida ganados ajustados por calidad de vida AVAC con una diferencia de $2,54 \pm 2,99$.

Conclusiones: La implantación de CMM logró en la mayoría de las condiciones de salud una mejoría o mantener la estabilidad. La CVRS fue mejor para los pacientes trasplantados, en comparación con los pacientes ERC 5D. Los parámetros como la utilidad, AVAC y EQ VAS aumentaron.

Palabras clave: Gestión Integral de la Medicación, cuidado centrado en el paciente, preferencias del paciente, calidad de vida relacionada con la salud, enfermedad renal crónica.

Implementation of Comprehensive Medication Management in Costa Rican patients with chronic kidney disease

SUMMARY

Objective: Determine implementation results of the Comprehensive Medication Management (CMM) offered to patients with chronic kidney disease (CKD) who attended the Hospital Nephrology Service in Costa Rica.

Methods: Mixed quantitative-qualitative, observative, descriptive and prospective study, in patients attending the Hospital Pharmaceutical Care Department through the CMM process, analy-

sis of intermediate and preliminary results of health-related quality of life HRQOL using EQ 5D -5L.

Results: Based on pilot study, 11 patients attended the first visit and 9 patients attended the third one. As result, 45 clinical conditions were analyzed, 1 of them was resolved, 20 were stable and 10 were improved. Total of 62 drug-therapy problems (DTP) were identified, with average of 5.6/patient. On regards to HRQOL, feedback obtained from kid-

ney transplant patients indicated a better evaluation (mobility, personal care, daily activities, pain / discomfort), compared to CKD stage 5 5D dialysis patients (mobility impairment improvement). Utility measure reflected a change of 0.64 ± 0.12 to 0.72 ± 0.12 , the health self-perception EQ VAS 68.18 ± 23.58 , to 87.22 ± 8.53 ; and in terms of quality-adjusted life-year QALY, it showed a difference of 2.54 ± 2.99 .

Conclusions: CMM implementation established in most health conditions improve or maintain patient stability. HRQOL was better for transplant patients compared to CKD 5D patients. Parameters such as utility, QALY, and EQ VAS were increased.

Key words: Medication Therapy Management, patient-centered care, Patient Preference (MeSH), health-related quality of life (HRQOL), renal insufficiency chronic.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública que aumenta, y está alcanzado proporciones epidémicas mundialmente, afectando considerablemente a Latinoamérica¹. Costa Rica no es la excepción, según la mortalidad prematura por enfermedades crónicas no transmisibles, la ERC ocupa el sexto lugar con un 6,47%, en 2012, una tasa por 100.000 habitantes para personas entre 30 a 69 años².

La guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, define ERC como anomalías de la estructura o función del riñón durante más de 3 meses, con implicaciones para la salud del paciente incluidas albuminuria, anomalías en los sedimentos de orina, electrolitos, anomalías estructurales detectadas por imagen, principalmente. También considera la disminución en tasa de filtración glomerular (TFG) <60 ml/min / $1,73$ m² ³. En esta etapa, el abordaje del paciente es complejo, sumada la polimedicación, vigilancia alimenticia y consumo de líquidos. Además, en algunos pacientes con ERC-5, se inician terapias de reemplazo renal como la diálisis a largo plazo, incluida hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), para el alivio de síntomas urémicos y desintoxicación; o en el mejor de los casos, el trasplante renal de donante vivo o cadavérico^{4,5}. Dadas las complicaciones conforme progresa la ERC y la polimedicación que se utiliza, varios estudios señalan *drug-therapy problems* (DTP) en esta población, relacionados con la efectividad, seguridad, adherencia de los medicamentos y el rol del farmacéutico para detectarlos y prevenirlos⁶⁻⁸.

Para atender estas necesidades *Comprehensive Medication Management –CMM*⁹⁻¹¹, involucra al paciente desde la evaluación inicial de sus necesidades farmacoterapéuticas, integrando su experiencia farmacoterapéutica y DTP, estableciendo metas terapéuticas, desarrollando planes de cuidados, y haciendo evaluaciones de seguimiento para determinar los resultados reales experimentados por cada paciente⁹.

Otro de los objetivos primordiales del CMM es mejorar la CVRS de los pacientes. En este sentido, la guía *K/DOQI* recomienda que, en todos los pacientes con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min (estadio III), se evalúe de forma regular la CVRS con el fin de establecer la función basal o datos de referencia, y monitorizar los cambios que se producen con el paso del tiempo, así como para evaluar las intervenciones que se realizan¹².

Por lo anterior, el propósito de este proyecto piloto fue brindar CMM a pacientes con ERC en estadio 3b a 5, con terapia de reemplazo renal y a pacientes a los que se les ha realizado un trasplante renal. Asimismo, se han medido los cambios sobre las dimensiones de la CVRS de los pacientes atendidos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuali-cuantitativo mixto, observacional, descriptivo y prospectivo, para analizar los resultados tras pilotar el modelo CMM en pacientes con ERC que asistieron al consultorio de Atención Farmacéutica ATENFAR-2 del Servicio de Nefrología del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia en San José de Costa Rica^{13,14}, durante febrero a octubre del 2018.

Para seleccionar a los participantes, los nefrólogos derivaron pacientes con problemas de cumplimiento de la terapia y desconocimiento de sus medicamentos. Se incluyeron pacientes con ERC estadio 3b a 5, con terapia de reemplazo renal: diálisis peritoneal ambulatoria, hemodiálisis, trasplante renal con ERC estadio 1 a 5. Se excluyeron pacientes con ERC-1 al 3a porque su manejo se realiza en atención

primaria y su derivación a nefrología corresponde al estadio de ERC-3b. También se excluyeron pacientes con lesión renal aguda, y menores de 18 años.

Los datos se recogieron simultáneamente a la realización de la práctica asistencial del CMM, durante tres entrevistas en profundidad realizadas durante las visitas al consultorio con cada paciente.

En la primera visita se obtuvo la historia farmacoterapéutica y se aplicó el cuestionario EQ-5D-5L. Se cotejó la farmacoterapia mencionada por el paciente respecto al perfil terapéutico digital del Servicio de Farmacia¹⁵. Esta información se registró y analizó a través del software *Medicines Optimisation Software*¹⁶ licenciado por la Universidad San Jorge.

En cuanto a los aspectos éticos, los pacientes que aceptaron recibir CMM firmaron los consentimientos informados antes de la primera visita, garantizándose la confidencialidad de datos recolectados de todos los participantes. La base de datos tiene los filtros de seguridad necesarios para proteger la privacidad y anonimato de los participantes. En todo momento se cumplieron buenas prácticas clínicas de investigación siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki. La investigación está registrada en el Ministerio de Salud de Costa Rica. Ningún proveedor del Servicio de Farmacia es patrocinador del cuidado de los participantes del estudio. Asimismo, fue aprobada como proyecto final de máster en la Universidad San Jorge.

RESULTADOS

Se realizaron 31 entrevistas a profundidad durante CMM: 11 usuarios fueron atendidos durante este estudio preliminar, y 9 usuarios completaron 3 visitas o tuvieron más.

De los pacientes que no completaron el CMM, uno abandona en la tercera visita, porque ya no tenía problemas con un nuevo medicamento recomendado por su médico; y el segundo porque vive lejos del centro hospitalario y se encontraba hospitalizado cuando estaba programada la tercera visita. El paciente con mayor edad tenía 76 años y el de menor edad 31 (media 51 años DE: 13). La escolaridad se sitúa desde el analfabetismo hasta la educación postsecundaria. Dentro de las situaciones familiares, un 82% de los pacientes no tenían cuidador, pero tenían condiciones físicas/cognitivas para tomar medicamentos.

Respecto a los resultados intermedios del CMM, se valoraron 56 condiciones clínicas de los 11 pacientes según la farmacoterapia utilizada. En 3 pacientes aumentó el filtrado glomerular, mejorando la función renal; y en un paciente se mantuvo igual. Las condiciones clínicas presentadas fueron ERC 5D 6/11, trastorno mineral óseo 7/11, hipertensión arterial 7/11, anemia 7/11 y protección estomacal presente en 6/11 de los casos.

Los resultados intermedios según estatus de las condiciones clínicas de las 45 condiciones clínicas 20/45 se mantuvieron estables hasta la tercera visita de evaluación, 10/45 mejoraron, 7/45 tuvieron una mejoría parcial y un 5/45 empeoraron.

Se detectaron 62 DTP, media 5,6 por paciente, 15/62 dosis alta, 14/62 reacción adversa, 12/62 adherencia, 11/62 dosis baja, 5/62 necesita medicamento diferente, 3/62 necesita medicamento adicional y 2/62 medicamento innecesario. Los 11 pacientes atendidos usan una media de medicamentos 9 ± 4 , con un rango de 4 hasta 21 fármacos. Los resultados sobre la relación de la experiencia farmacoterapéutica con los DTP se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Relación de los DTP con la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes que recibieron CMM

Nº paciente		DTP	Experiencia farmacoterapéutica
1 (mujer de 77 años, ERC 5D, difenhidramina, amlodipina, furosemida, irbesartán, ácido fólico, alfacalcidol, hidróxido de aluminio, famotidina)	1	Dosis incorrecta: difenhidramina.	"...duermo poco..."
	2	Dosis incorrecta: alfacalcidol.	Menciona dolor en el brazo que le impide ponerse la blusa, además indica dolor en la espalda y rodilla que se agrava cuando el día se encuentra húmedo. La paciente menciona que en un paseo a la playa, olvidó llevar los medicamentos, y no los tomó. "...que me ayuden con el riñón..." Comprensión: no, pero tiene cuidadora que le administra los medicamentos.
2 (hombre de 39 años, trasplante renal, tacrólimus, micofenolato de mofetilo, prednisona, warfarina, valganciclovir, enterogermina, famotidina)			"...yo si me tomo todos los medicamentos, hasta la prednisona que es tan amarga..." "...lo que espero de los medicamentos es que sean efectivos y que dure el trasplante". "...yo no fallo con los medicamentos..." Comprensión: sí.
3 (mujer de 31 años, ERC 5D, metildopa, furosemida, eritropoyetina, hierro, ácido fólico, hidróxido de aluminio, salbutamol inhalador, beclometasona en inhalador)	1	Paciente prefiere no administrar: beclometasona inhalador.	La beclometasona casi no la usa, indica que: "...si me la hago, se me hace un pito y me da asma. Entonces mejor no la uso y utilizo mejor el salbutamol. O al revés, siento asma, me hago la beclo pero rapidito me suena el pito y mejor me hago el salbutamol, es mi culpa yo lo sé..."
	2	Frecuencia inapropiada e interacción medicamentosa metildopa.	"...cada 2 horas y media me tomo la presión, y si observo que está por ejemplo una en 101 mmhg y la otra en 72 mmhg, no me tomo la metildopa..."
	3	Paciente olvida tomar: hidróxido de aluminio.	"Se me olvida tomar el ácido ascórbico", se refiere al hidróxido de aluminio.
	4	Dosis disminuida: hierro lo toma con comida; además, hierro y ácido fólico son hemodializables	"El hierro y ácido fólico me lo tomo después de desayunar". "...que me logren controlar y que me bajen de la máquina..." "En la mañana no me tomo ninguno, porque me han dicho que la máquina los lava..." Comprensión: parcial.
4 (mujer de 48 años, lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica, hidroxicroquina, prednisona, azatioprina, alfacalcidol, ácido fólico, hierro, hidroxicina, loratadina, levotiroxina)	1	Efecto indeseable: hidroxicina (somnolencia).	La hidroxicina solo la tomó una vez desde que se la prescribieron: "...me levanté muy dormida en la mañana, me costó recuperarme durante el día..."
	2	Efecto indeseable: azatioprina (náuseas).	También, menciona que le da miedo tomar la azatioprina, debido a que le provoque náuseas como las tuvo después de la administración de la ciclofosfamida. "...me han dicho que agranda el corazón...", se refiere a la prednisona. "...hace dos años la dejé de tomar, y me sentía tan mal, que tuve que volver a tomarla..." "...si hay vida hay esperanza, y con los medicamentos espero prolongar mi vida lo máximo posible..." Comprensión: sí.
5 (mujer de 67 años, ERC 5D, irbesartán, furosemida, atenolol, amlodipina, hidralazina, insulina NPH, paricalcitol, hidróxido de aluminio, calcio, alfacalcidol, ácido fólico, hierro, eritropoyetina, levotiroxina, anastrozol, bromuro de ipratropio inhalador, beclometasona inhalador, montelukast, loratadina, omeprazol)	1	1. No entendió las instrucciones y olvida tomar: irbesartán, furosemida, atenolol, amlodipina e hidralazina.	"...son muchos medicamentos, una se cansa, en la mañana tengo que tomar 7 pastillas, que tristeza le digo a mi marido, tanta pastilla que tengo que tomar, y él me dice que tome solo los que le van hacer bien, y yo digo bueno está bien... es que él también toma muchos..."
		2. No entendió las instrucciones y olvida administrar: insulina. 3. No entendió las instrucciones y olvida tomar: hierro, ácido fólico y eritropoyetina. 4. No entendió las instrucciones y olvida tomar: montelukast, beclometasona inhalador y bromuro de ipratropio.	
	2	Efecto indeseable: paricalcitol (dolor de espalda).	"Me duele la espalda..." "...yo espero que los medicamentos me hagan bueno, yo me los tomo con fé..." Comprensión: no.

Tabla 1. Relación de los DTP con la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes que recibieron CMM (cont.)

N° paciente	DTP	Experiencia farmacoterapéutica
6 (hombre de 38 años, trasplante renal, tacrólimus, prednisona, azatioprina, famotidina)	1 Efecto indeseable: tacrólimus y prednisona (depresión y labilidad emocional).	"...yo digo que soy bipolar, en ocasiones amanezco bien y otras veces no le quiero hablar a nadie, me da bien feo... me siento triste, ahuevado, deprimido. Dice: "en ocasiones recuerdo cosas tristes que me ha pasado, y en la casa también, yo tengo una casa y me dan ganas de vivir solo, la verdad mi papá no lo aguanto ya..." "Antes tomaba el kayexalate, para la presión y un montón de cosas..." "...y espero que funcionen..." Comprensión: sí.
7 (mujer de 50 años, ERC 5D, irbesartán, furosemida, atenolol, amlodipina, hidralazina, metildopa, paricalcitol, hidróxido de aluminio, calcio, alfacalcidol, ácido fólico, hierro, eritropoyetina, poliestireno)	1. Paciente olvida tomar: hierro y ácido fólico. 2. No entendió las instrucciones y olvida tomar: furosemida, atenolol e hidralazina. 3. No entendió las instrucciones: poliestireno. 4.No entendió las instrucciones: hidróxido de aluminio. 2 Efecto indeseable: amlodipina (edema podálico). 3 Efecto indeseable: metildopa (somnia). 4 Efecto indeseable: paricalcitol (alergia) y alfacalcidol (dislipidemia).	"Para ver si al caso Doctora me organizo con mis medicamentos..." 2. Abandonó el tratamiento hace 6 o 7 años que le habían diagnosticado la enfermedad de Berger: "tenía que iniciar quimioterapia, me asusté mucho y me la puse un mes, luego dije yo me sano sola, yo no tengo que hacerme eso, eso es un tratamiento muy fuerte, y le soy sincera abandoné el tratamiento, no volví a citas y nada..." "Es ahora después de la diálisis, se me hinchan mucho las piernas" "Ellos no me dan reacción, solo la metildopa..., me da mucho sueño" Alergia en la pierna y picazón: "se sana por días y vuelve" "...que todo me vaya bien, que siga así. Espero seguir bien..." Comprensión: parcial.
8 (mujer de 41 años, trasplante renal, tacrólimus, micofenolato de mofetilo, prednisona, valganciclovir, trimetoprim sulfametoxazol, omeprazol)	1 Problema refractario al medicamento: omeprazol.	"...que no me duela la boca del estómago..." "...me los he tomado al pie de la letra, yo me despierto temprano desde que me hicieron el trasplante, desde las 5:30am estoy despierta. Mi hijo pone la alarma, antes del trasplante tomaba medicamentos para la presión, para el potasio, tomaba para un montón de cosas, ya estoy acostumbrada..." "...sentirse bien y quisiera no tomar tantos medicamentos..." Comprensión: sí
9 (mujer de 50 años, ERC 5D, irbesartán, atenolol, paricalcitol, hidróxido de aluminio, alfacalcidol, ácido fólico, hierro, eritropoyetina, poliestireno, gemfibrozilo)	1 No entendió las instrucciones y olvida tomar: poliestireno. 2 Problema refractario al medicamento: alfacalcidol (PTH aumentada).	"...no tengo horario para el ácido fólico, hierro y el polvo (hace referencia al poliestireno) ..." 1. "...después de 10 o 15 minutos empiezan esos mordiscos, que tengo que parar y ver donde me siento y donde alzo el pie, porque no aguanto..." 2. Efecto indeseable: epoetina (mialgia y artralgia) "A veces me canso, pero digo... hay que tomarlos...si a uno se los mandan (se refiere a los medicamentos) es por mi propio bien..." "...yo nunca pienso en los efectos secundarios, yo digo en el nombre de Jesús, que sea lo que el Señor quiera con una..." "Tener una mejor calidad de vida..." Comprensión: parcial.
10 (hombre de 62 años, ERC 5D, irbesartán, atenolol, amlodipina, hidralazina, paricalcitol, hidróxido de aluminio, ácido fólico, hierro, eritropoyetina, loratadina, omeprazol)	1 Efecto indeseable: paricalcitol (rinitis). 2 Problema refractario al medicamento: loratadina (rinitis).	"...moquera en la madrugada..." "No me ha afectado tomar los medicamentos, no son muchos los que yo tomo en comparación con otras personas que tienen una carga de pastillas de toda clase..." "...que me mantengan, como me han mantenido hasta la fecha..." Comprensión: sí.
11 (hombre de 61 años, ERC 5D, poliestireno, irbesartán, amlodipina, metildopa, insulina NPH, paricalcitol, hidróxido de aluminio, eritropoyetina)	1 Dosis incorrecta: insulina (utiliza dosis en la noche). 2 Efecto indeseable: eritropoyetina (aumento de glicemia). 3 Paciente se toma la PA, y con base al valor se toma el tratamiento antihipertensivo.	"El cuerpo de uno le pide azúcar, entonces me como algo dulce, un confite y se me pasa..." Paciente refiere que solo se toma los medicamentos de la presión arterial en la mañana si la presión es >130 mmHg, "... entonces si hasta las 10 am tengo la presión en ese valor me tomo los 3 medicamentos de la presión arterial y compenso las horas en la noche, para tomarlos cada 12 horas". "He llevado el tratamiento a como lo han pedido, ese el kayexalate (poliestireno) que es el más feo, sin embargo, yo me lo tomo como tomar fresco, no me incomoda; ...las inyecciones y pastillas no me molestan en lo más mínimo..." "...que me funcionen hasta el futuro trasplante, porque curarse no creo, por la condición en que uno está. Los medicamentos son un ayudante para esperar el futuro trasplante..." Comprensión: parcial.

Para resolver los DTP detectados, se realizaron 18 intervenciones de las que se aceptó un total de 7. Para hacer recomendaciones al personal médico se utilizó la vía escrita y la comunicación personal. En los pases de visita hospitalaria se discutieron aspectos relacionados con el ajuste de dosis de medicamentos.

Al aplicar el cuestionario de calidad de vida con las entrevistas a profundidad, se obtuvieron los siguientes resultados en las dimensiones: *movilidad, actividades cotidianas y dolor/malestar* (Tabla 2). Para analizar los resultados debe aclararse que, de los 9 pacientes, 3 pacientes eran trasplantados renales (pacientes N°2, N°6 y N°8).

Con relación a la *dimensión movilidad*, 4 pacientes refieren en la tercera visita una afectación moderada. Respecto a las *actividades cotidianas*, 3 pacientes indican un nivel moderado en la tercera visita. En cuanto al *dolor/malestar*, 3 pacientes manifiestan un nivel de afectación moderado.

Sobre las dimensiones que mejoraron, el *cuidado personal* de los 7 pacientes, 5 no tenían problemas con esta dimensión y solamente 2 cambiaron favorablemente de moderado a problemas leves. En cuanto a la *ansiedad/depresión* de los 7 pacientes, 3 reportaron un nivel de afectación leve y 2 no tenían problemas. Los pacientes que no presentaron modificación en las dimensiones de la calidad de vida, durante la primera y tercera visita fueron los pacientes N°6 y N°7.

Los discursos de los pacientes sobre las dimensiones de CVRS, se pueden ver en la tabla 3.

Respecto a los resultados de la utilidad de CVRS, cambió de $0,64 \pm 0,12$ a $0,72 \pm 0,12$. El EQ-VAS cambió de $68,18 \pm 23,58$ a $87,22 \pm 8,53$. Acerca de los años ganados ajustados por calidad de vida AVAC se obtuvo $2,54 \pm 2,99$, rango máximo 9 años para la paciente N°8, y 0,34 para la paciente N°3 (ver tabla 4).

DISCUSIÓN

Del grupo estudiado 7 son mujeres y 4 son hombres, congruente con otras investigaciones que mencionan que la probabilidad de desarrollar ERC en mujeres es mayor que

en hombres¹⁷. Sin embargo, esta proporción es contraria a los datos estadísticos del hospital, la ERC ocupó el segundo lugar de egresos hospitalarios de hombres, y un cuarto lugar mujeres en la provincia de San José¹⁸.

Brindar CMM¹⁹ permitió que 10 condiciones clínicas mejoraran, 14 permanecieran estables, 6 se estabilizaran hasta la tercera visita. Estos resultados son concordantes con otras investigaciones, como con el estudio de Stermer *et al.*⁴, acerca del impacto positivo en la salud de enfermos renales detectando, resolviendo y previniendo DTP. Acompañar y enfocarse en las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes permite brindar educación efectiva incluidos sus cuidadores, no solo aumentando el conocimiento sobre los medicamentos, sino ayudando a transformar la experiencia farmacoterapéutica.

Un estudio de St. Peter *et al.*²⁰, sobre modelos de atención en ERC incluye al farmacéutico en los equipos asistenciales de ERC y ERC-5D (pacientes en diálisis), reconoce la influencia farmacéutica favorable para los pacientes relacionada con la detección de DTP y la mejora del cumplimiento con la medicación. Así, CMM permite evaluar resultados finales sobre la calidad de vida. Al ser un estudio piloto esta investigación no pretendía ser un ensayo clínico aleatorizado que pudiera inferir los resultados finales, sin embargo, algunas dimensiones de CVRS y varias condiciones clínicas mejoraron en la mayoría de los pacientes.

En este estudio, los efectos del CMM a corto plazo con relación a la función renal son difíciles de observar, porque clínicamente es más complicado revertir el proceso cuando está muy avanzada la enfermedad. No obstante, precisamente por su complejidad y cantidad de medicamentos, los pacientes requieren un acompañamiento especializado y los efectos pueden observarse en esferas más experienciales. Es notable el resultado del EQ-VAS, en la tercera visita, 8 de los 9 pacientes señalaron un valor superior a 80. Aunque se esperaba una percepción de salud mayor, es decir, mejor resultado en el EQ-VAS de los 2 pacientes trasplantados, se obtuvieron resultados favorables en un paciente con nefritis lúpica y en 5 pacientes que se encontraban en una etapa avanzada de la enfermedad renal. Incluso estos pacientes re-

Tabla 2. Resultados de la calidad de vida de los pacientes que recibieron el CMM

N° paciente	Movilidad Código CVRS EQ 5D-5L (primera visita)	Cuidado personal Código CVRS EQ 5D-5L (primera visita)	Actividades cotidianas Código CVRS EQ 5D-5L (primera visita)	Dolor o malestar Código CVRS EQ 5D-5L (primera visita)	Ansiedad o depresión Código CVRS EQ 5D-5L (primera visita)	Movilidad Código CVRS EQ 5D-5L (tercera visita)	Cuidado personal Código CVRS EQ 5D-5L (tercera visita)	Actividades cotidianas Código CVRS EQ 5D-5L (tercera visita)	Dolor o malestar Código CVRS EQ 5D-5L (tercera visita)	Ansiedad o depresión Código CVRS EQ 5D-5L (tercera visita)
1	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3
2	1	1	3	1	3	-	-	-	-	-
3	3	1	3	2	2	2	1	3	2	3
4	1	1	1	2	3	1	1	2	1	2
5	3	1	3	4	1	3	1	2	3	1
6	1	1	2	1	4	1	1	2	1	4
7	3	1	2	2	1	3	1	2	2	1
8	2	1	3	3	2	1	1	2	1	2
9	4	3	3	3	3	2	2	2	3	2
10	3	1	4	2	3	-	-	-	-	-
11	3	1	3	2	2	3	1	3	1	2

querían terapia renal sustitutiva, debían asistir 2 a 3 veces por semana a una sesión de hemodiálisis de 4 horas, o debían recibir recambios de suero en casa por motivo de la diálisis peritoneal ambulatoria. Aún a pesar de esto, perciben un estado de salud superior a 80. No obstante, lograr observar los efectos totales del CMM a corto plazo con relación a la función renal es prematuro, confirmando que es más difícil revertir el progreso de la ERC cuando está muy avanzada, porque la mayoría se encuentra en el último estadio de la enfermedad, con un pronóstico limitado. Por este motivo, las intervenciones farmacéuticas deberían realizarse desde estadios más tempranos de la enfermedad renal.

En esta línea, las Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica¹, no solo mencionan como meta terapéutica disminuir la progresión renal sino tratar las complicaciones de las condiciones clínicas. En este estudio brindar CMM, sí demostró una mejoría en estas variables con su correspondiente significancia clínica. Es el caso de la paciente N°5 y N°9 la educación sanitaria, elaboración de cajas de colores y cambio en el horario de toma del poliestireno, contribuyó a mejorar la adherencia y mejorar la efectividad de los medicamentos, repercutiendo positivamente en sus condiciones clínicas.

La mayoría de los 62 **DTP** detectados en los que se intervino para resolverlos a través del CMM estuvieron relacionados con dosis altas de los medicamentos, reacciones adversas y problemas de adherencia, (media de 5,6/paciente). Varias investigaciones han estudiado los DTP de los pacientes con ERC, mostrando un número amplio de DTP en esta población. Un estudio de 130 pacientes hospitalizados con ERC, presentó un promedio de 5,31 DTP por paciente, relacionados a la seguridad y efectividad⁷. Otro estudio con 64 pacientes en hemodiálisis, identificó como principales DTP los relacionados con la adherencia, y seguido los relacionados con disminución de dosis²¹. Además, otro estudio expone las recomendaciones farmacéuticas de pacientes con ERC ingresados sobre la disminución de la dosis de los medicamentos²². Dichos estudios, mostraron resultados similares con esta investigación, respecto a los DTP detectados y resueltos.

Para resolver DTP fue necesario ajustar dosis debido a la eliminación renal de varios medicamentos. También los pacientes atendidos sufrieron diversas reacciones adversas. En estas situaciones, se acompañó a cada paciente para que lograra actuar y mitigar, en caso de aparecer las reacciones adversas; en otras ocasiones, se enviaron informes a los médicos para que valoraran modificaciones de la terapia y/o adición de otro medicamento. Es importante analizar que en la **experiencia farmacoterapéutica** está en la raíz de estos DTP (Tabla 1). Con el CMM como modelo de cuidado centrado en el paciente, se destaca la atención de necesidades individualmente, y de empoderar a los pacientes implicándose en su propio proceso terapéutico²⁴ por lo que para resolver DTP es necesario conocer a fondo la experiencia farmacoterapéutica de cada persona atendida. Las 3 unidades de análisis que surgieron en la interpretación cualitativa de la experiencia farmacoterapéutica previamente analizada²³ muestran la resolución de DTP si se comprende la perspectiva del paciente sobre las reacciones adversas que padece y el porqué de los comportamientos vinculados con la adherencia. Cuando la farmacéutica que atendía a cada persona comprendió la experiencia farmacoterapéutica, resolvió las dudas, preocupaciones sobre la medicación y reacciones adversas, logró dirigir mejor las re-

comendaciones con cada paciente en el plan de cuidados, incluso con el médico tratante²³. Conocer con profundidad la influencia de la experiencia farmacoterapéutica permite resolver con más acierto los DTP. Este es un beneficio también demostrado en otros estudios²⁵⁻²⁷ que incorporan la toma de decisiones compartidas sobre los medicamentos con los pacientes durante la práctica asistencial.

Respecto a la **CVRS**, es necesario aclarar que 2 pacientes fueron trasplantados renales, y en ellos se obtuvo una mejor CVRS. Una revisión de estudios en pacientes con ERC¹², indicaba una mejor CVRS en pacientes trasplantados que los pacientes con terapia renal sustitutiva. De forma general, se obtuvo una media para AVAC: $2,54 \pm 2,99$, debido al rango máximo 9 para el paciente N°8 (trasplante renal) y 0,34 para el paciente N°3 (ERC 5D). De 9 pacientes, 7 presentaron una mejoría en el AVAC, inclusive dos pacientes con ERC 5D lograron AVAC de 6 y 4,1. Con relación a la utilidad, los años de vida ajustados por calidad mejoraron en la tercera visita de la CMM. Por esta razón, este resultado permite anticipar que si se continúa brindando el CMM en estos pacientes podría seguir aumentando los años de vida ajustados por calidad.

Los discursos de los pacientes que acompañaron la medición de la CVRS reflejaron que la mayor dimensión que permanecía afectada fue la relacionada con la movilidad. Posteriormente las dimensiones de las actividades cotidianas y dolor/malestar. Los pacientes con ERC-5D padecen una enfermedad renal avanzada, inclusive terminal; por tanto, estas dimensiones de CVRS estarán alteradas y difícilmente podrán revertirse por las graves complicaciones: TMO, anemia, dolores articulares, falta de control de los líquidos les pueden generar edema pulmonar o en las piernas, tienen dificultad para respirar, se sientan cansados ocasionando que se les dificulte su movilidad. Sobre las dimensiones cuidado personal y ansiedad/depresión, los discursos manifestaron una mejora favorable. Solamente 2 pacientes no refirieron cambio en las dimensiones del cuestionario EQ-5D-5L, aunque no empeoraron, sí que permanecieron iguales comparando la primera y tercera visita. Para la dimensión de ansiedad/depresión, Rebollo-Rubio *et al.*²⁸ realizaron una revisión sobre estudios realizados en España donde midieron CVRS en la ERC avanzada (SF-36, KDQOL-SF, Sickness Impact Profile y láminas COOP-WONCA), señalando que numerosos estudios asocian la presencia de síntomas de ansiedad/depresión con una peor CVRS percibida. De forma comparativa con nuestra investigación no fueron similares porque la dimensión de movilidad se encontró mayoritariamente comprometida, al incluir una paciente que acude en silla de ruedas y otros 3 pacientes que refieren sentirse cansados, con dolor o agitados.

Como limitaciones de esta investigación, no se encontraron revisiones sistemáticas relacionadas con CMM en pacientes con ERC-5 avanzados, ni intervenciones farmacéuticas semejantes en el contexto costarricense. Además, es importante reconocer que, en algunos pacientes, los resultados del CMM se hubieran podido observar en un mayor tiempo. Se han incluido pocos pacientes porque se ha preferido profundizar en cada caso y abordar la complejidad tanto de la situación clínica como del contexto sanitario. Dadas estas limitaciones, se recomienda a los lectores tener precaución en la interpretación de los resultados de esta investigación ya que la intención era hacer una aproximación preliminar, más que hacer inferencia estadística.

Tabla 3. Discursos sobre CVRS de pacientes que recibieron el CMM

Dimensiones con una mejora favorable posterior al CMM (tercera visita)	
Cuidado personal	7 pacientes manifestaron no tener problemas con el cuidado personal. Nº 1: menciona que realiza más actividades ella sola, y que le gustaría independizarse (paciente cuenta con cuidador (mujer de 76 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 33333/32333). Nº 9: menciona que ya no tiene tanta dificultad como antes de restregarse los pies (mujer de 50 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 43333/22232).
Ansiedad/depresión	Nº 4: "...me siento más tranquila emocionalmente..." (mujer de 48 años, nefritis lúpica, EQ 5D 5L 11123/11212). Nº 9: "...a mí me gustaba ir a caminar y solo pasaba encerrada, pero ahora gracias a Dios me siento mejor..." (mujer de 50 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 43333/22232). Nº 5 y Nº 7: no menciona problemas sobre depresión o ansiedad.
Dimensión con cambio positivo, de severo a leve y moderado a leve, posterior al CMM (tercera visita)	
Movilidad	Nº 3: "...antes no salía de la casa, ahora salgo más" (mujer de 31 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31322/21323). Nº 9: "...a mí me gustaba ir a caminar y solo pasaba encerrada, pero ahora gracias a Dios me siento mejor...", la paciente sale a caminar casi todos los días, (mujer de 50 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 43333/22232).
Dimensión afectada moderada, posterior al CMM (tercera visita)	
Movilidad	Nº 1: (mujer de 76 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 33333/32333), en la primera visita describe problemas moderados en todas las dimensiones, la paciente asiste a la consulta en silla de ruedas, con antecedente de artroplastia de rodilla. Tercera visita, todavía con afectación. Nº 5: (mujer de 67 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31341/31231), no camina mucho debido al cansancio y dolor en la espalda. Nº 11: (hombre de 61 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31322/31312): no camina mucho: "...hay días que sí y otros que no...hay días que camino a la pulpería y vengo y ya siento el cansancio". Nº 7: (mujer de 50 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31221 / 31221), tiene un nivel moderado respecto a la movilidad: "...yo camino bien, solo que ahora me canso mucho, camino lento, me agito, más pausado..."
Actividades cotidianas	Nº 1: menciona que el dolor en el brazo que le impide ponerse la blusa; además, debido a que se encuentra en sillas de ruedas, se le dificulta realizar sus actividades cotidianas de forma independiente. Nº 11: (hombre de 61 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31322/31312): cuando limpia las hojas del patio, tiene que descansar: "...ahí voy a poquitos, limpiando..." Nº 3: (mujer de 31 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31322/21323), en la primera visita como en la tercera visita se mantiene con un nivel moderado de afectación.
Dolor/malestar	Nº 1: (mujer de 76 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 33333/32333), menciona dolor en el brazo; además indica dolor en la espalda y rodilla que se agrava cuando el día se encuentra húmedo. Nº 5: (mujer de 67 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 31341/31231), en la primera visita tiene un problema severo con relación al dolor en la espalda, que le sucede por lo menos una vez al mes y tiene que tomar neomelubrina (metamizol). En la tercera visita, describe una mejoría del dolor, ya no es tan intenso o al menos no lo ha vuelto a presentar. Nº 9: (mujer de 50 años, ERC 5D, EQ 5D 5L 43333/22232), en la tercera visita la paciente tuvo cambios muy importantes, casi todas las dimensiones disminuyeron el nivel de afectación, pero todavía describe un dolor moderado.

Tabla 4. Resultados de EQ-VAS, AVAC y utilidad

Nº paciente	AVAC (primera visita)	Utilidad (primera visita)	EQ-VAS (primera visita)	AVAC (tercera visita)	Utilidad (tercera visita)	EQ-VAS (tercera visita)	Años ganados ajustados por calidad de vida (diferencia entre el AVAC tercera visita y AVAC primera visita)
1	9,51	0,5	10	9,92	0,5	75	0,41
2	43	0,8	75	0	-	-	-
3	38,02	0,7	80	38,36	0,7	80	0,34
4	38,95	0,8	80	40,24	0,9	90	1,29
5	14	0,5	80	20	0,7	100	6
6	34,1	0,7	55	34,1	0,7	80	0
7	27,15	0,7	90	27,15	0,7	90	0
8	31	0,7	90	40	0,9	100	9
9	17,2	0,5	50	21,3	0,6	80	4,1
10	12	0,5	50	0	-	-	-
11	15,5	0,7	90	17,2	0,8	90	1,7

CONCLUSIONES

Tras implantar CMM se logró una mejoría en las variables clínicas relacionadas con el tratamiento de las complicaciones de ERC. Sin embargo, en pocos pacientes se mejoró la función renal, respecto al aclaramiento de la creatinina durante el periodo de estudio, como consecuencia del avanzado estadio de la ERC.

La significancia clínica de los resultados orienta las acciones a seguir para implantar modelos de asistencia que, como el CMM, pueden ser muy útiles para situaciones clínicas complejas, y que aportan beneficios para pacientes que también requieren acompañamiento especializado, aunque se encuentren en una fase avanzada de una enfermedad grave.

Agradecimientos: A la Dra. Rebeca Arias Durán, Directora del Servicio de Farmacia del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, por brindar su apoyo para la realización de esta investigación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica. [edición electrónica]. México. Fundación Mexicana del Riñón, 2012 [consultado en mayo 2018]. Disponible en: http://anhaes.org/wp-content/uploads/2012/08/guias_slanh.pdf.
- Ministerio de Salud de Costa Rica. Estrategia Nacional, Abordaje Integral de las enfermedades crónicas no transmisibles y obesidad 2013-2021. [edición electrónica]. Costa Rica. 2014. [consultado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/sobre-el-ministerio/planes-estrategicos-institucionales/3487-estrategia-ecnt/file>.
- KDIGO Board Members. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. [edición electrónica]. 2013 [consultado en mayo 2018]; 3(1): 1-150. Disponible en: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. BMC Nephrology [edición electrónica]. 2011 [consultado en mayo 2018]; 12(35):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777480>. DOI: 10.1186/1471-2369-12-35.
- Naalweh KS, Barakat MA, Sweileh MW, et al. Treatment adherence and perception in patients on maintenance hemodialysis: A cross-sectional study from Palestine. BMC Nephrology [edición electrónica]. 2017 [consultado en mayo 2018]; 18(178):1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28558719>. DOI: 10.1186/s12882-017-0598-2.
- Hassan Y, Al-Ramahi J, Abd Aziz N, et al. Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease. Ann Acad Med [edición electrónica]. 2009 [consultado en mayo 2018]; 38(12):1095-103. Disponible en: <http://www.annals.edu.sg/pdf/38VolNo12Dec2009/V38N12p1095.pdf>. PMID: 20052447.
- Aburuz SM, Alrashdan Y, Jarab A, et al. Evaluation of the impact of pharmaceutical care service on hospitalized patients with chronic kidney disease in Jordan. Int J Clin Pharm [edición electrónica]. 2013 [Consultado en mayo 2018]; 35(5):780-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884609>. DOI: 10.1007/s11096-013-9806-8.
- Belaiche S, Romanet T, Bell R, et al. Pharmaceutical care in chronic kidney disease: experience at Grenoble University Hospital from 2006 to 2010. J Nephrol [edición electrónica]. 2012 [consultado en mayo 2018]; 25(4):558-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101677>. DOI 10.5301/jn.5000033.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC, Chapter 1. Medication Management Services. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services. 3ra edición. [edición electrónica]. Minnesota: The McGraw-Hill Companies; 2012. Disponible en: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=56172001>.
- Members of the Patient-Centered Primary Care Collaborative (PCPCC). The Patient-Centered Medical Home: Integrating Comprehensive Medication Management to Optimize Patient Outcomes. Resource Guide. 2da edición. [edición electrónica]. Washington, D.C. American College of Clinical Pharmacy to the PCPCC Foundation. 2012. Disponible en: <https://www.pcpcc.org/sites/default/files/media/medmanagement.pdf>.
- Machuca M, Paciaroni J, Mastroianni P, et al. Guía para la Implantación de Servicios de Gestión Integral de la Farmacoterapia. Grupo de trabajo de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos OFIL. 2012. 1-17.
- Rebollo-Rubio A, Morales-Asencio JM, Pons-Raventos ME, et al. Revisión de estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad renal crónica avanzada en España. Nefrología [edición electrónica]. 2015 [consultado en agosto 2018]; 35(1):92-109. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-revision-estudios-sobre-calidad-vida-relacionada-con-salud-enfermedad-renal-X0211699515054982>. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12133.
- Política Institucional de Atención Farmacéutica. Política Institucional de Atención Farmacéutica, Caja Costarricense de Seguro Social. 02.2014. 1-35.
- Manual Técnico de Gestión de los Servicios de Farmacia. Manual Técnico de Gestión de los Servicios de Farmacia, Caja Costarricense de Seguro Social. 2016.02.1-67.
- Caja Costarricense de Seguro Social. Sistema Integrado de Farmacia SIFA software, Caja Costarricense de Seguro Social. San José.
- MOS | Medicines Optimisation Software [internet]. [consultado en agosto 2018]. Disponible en: <https://mos.medicinesoptimisationsoftware.com/dashboard.php>.
- World Kidney Day, CKD 2018 spanish - World Kidney Day. [edición electrónica]. Bélgica. [consultado en noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.worldkidneyday.org/ckd-2018-spanish/>.
- Egresos hospitalarios debidos a Insuficiencia Renal Crónica por año según sexo y provincia CCSS 1997-2015. Área de Estadística de Salud, Dirección de Proyección de Servicios de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social, Egresos hospitalarios debidos a Insuficiencia Renal Crónica por año, según sexo y provincia 1997-2015. 2015. 1-2.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Chapter 8. Follow-Up Evaluation. Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services. 3ra edición. [edición electrónica]. Minnesota: The McGraw-Hill Companies. 2012. Disponible en: <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=56173564>.
- St. Peter, Wendy L, Wazny, Lori D, Patel UD. New Models of CKD Care Including Pharmacists: Improving Medication Reconciliation and Medication Management. NIH Nephrol Hypertens [edición electrónica]. 2013 [consultado mayo 2018]; 22(6): 656-62. DOI 10.1097/MNH.0b013e328365b364.
- Mirkov S. Implementation of a pharmacist medication review clinic for haemodialysis patients. J New Zeal Med Assoc [edición electrónica]. 2009 [consultado mayo 2018]; 122(1297):25-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19648999>. PMID 19648999.
- Arrabal-Durán P, Durán-García ME, Ribed-Sánchez A, et al. Intervenciones Farmacéuticas en las Prescripciones de Pacientes Ingresados con Insuficiencia Renal Crónica. Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología [edición electrónica]. 2014 [consultado en mayo 2018]; 34(6):710-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415570>. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12541.
- Orozco-Solano S, Silva-Castro MM. Experiencia Farmacoterapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en el Servicio de Nefrología de un hospital en Costa Rica. Estudio Piloto. Pharmaceutical Care España. 2020.22(4):246-65. Disponible en: <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/587/471>.
- Collins DL, Street RL Jr. A dialogic model of conversations about risk: coordinating perceptions and achieving quality decisions in cancer care. Soc Sci Med. 2009; 68(8):1506-1512. [citado junio 2020]. doi:10.1016/j.socscimed.2009.01.016.
- Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D, Alves M, et al. The medication experience: Preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. Elsevier [edición electrónica]. 2011 [consultado en mayo 2018]; 83(3):443-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435815>. DOI 10.1016/j.pec.2011.02.007.
- Ramalho-de Oliveira D, Shoemaker SJ, Ekstrand M, et al. Preventing and resolving drug therapy problems by understanding patients' medication experiences. Journal of the American Pharmacists Association. [edición electrónica]. 2012 [consultado en mayo 2018]; 52(1):71-80. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544319115304337>. DOI 10.1331/JAPhA.2012.10239.
- Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D. Understanding the meaning of medications for patients: The medication experience. Pharm World Sci. [edición electrónica]. 2008 [consultado en mayo 2018]; 30(1):86-91. DOI 10.1007/s11096-007-9148-5.
- Rebollo-Rubio A, Morales-Asencio JM, Pons-Raventos ME, et al. Review of studies on health related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain. Nefrología. [edición electrónica]. 2015 [consultado en mayo 2018]; 35(1):92-109. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12133.



Incidencia de eventos adversos a quimioterapia mediante dos métodos de detección: caracterización y costos sanitarios asociados

Fajreldines A¹, Bazzano M², Gamaleri E³, Fornari V³, Valerio M³, Pellizzari M⁴

1 Hospital Alemán. Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente. Buenos Aires (Argentina)

2 Hospital Austral. Servicio de Gestión de Insumos y Medicamentos. Buenos Aires (Argentina)

3 Hospital Universitario Austral. Servicio de Farmacia. Buenos Aires (Argentina)

4 Hospital Austral. Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente. Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 04/12/2020 - Fecha de aceptación: 18/01/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000011>

RESUMEN

A pesar del avance que ha supuesto en la supervivencia de los pacientes oncológicos, la aparición de nuevos agentes quimioterápicos y nuevas combinaciones, estos han traído consigo numerosos efectos adversos que pueden llegar a comprometer el tratamiento y, por consiguiente, el pronóstico de la enfermedad. Objetivos: Conocer la incidencia de los eventos adversos asociados a quimioterapia (EA), caracterizarlos y analizar sus implicancias económicas utilizando dos herramientas de detección. Materiales y métodos: Estudio de incidencia de corte longitudinal.

Resultados: Se estudiaron 350 pacientes. La media de edad: 56,9, mediana: 43,4, rango: 19-85. El número de pacientes con EA fue: 323 en los cinco años. La incidencia acumulada (IA) fue: 0,923 es decir 92,3% pacientes en 5 años y la densidad de incidencia (DI) fue 0,186 en cinco años es decir 18,6%. El número de ADES en la muestra fue 1.601 con la revisión manual, una media de 4,57 EA/paciente en el total de la muestra. Los indi-

cadres de EA fueron: 457,42 EA/100 altas, y 118,57 EA/1.000 días paciente hospitalizados. Se detectaron 152,47 EA/1.000 dosis de oncológicos administrados. Con la revisión de GTT se hallaron 1.578 EA, una media de 4,50 EA/paciente. Los indicadores de EA fueron: 450,8 EA/100 altas, y 126,64 EA/1.000 días paciente y 141,45 EA/1.000 dosis de medicamentos oncológicos administrados. Los costos facturados con y sin eventos son USD 5.343,75 vs. 15.287,5. Las dos herramientas de detección tienen similar capacidad de detección en cuanto número de EA pero la revisión completa de historia clínica sin gatillos lleva seis veces el tiempo que lleva la herramienta de gatillos.

Conclusiones: La incidencia de eventos adversos a oncológicos es alta, la herramienta GTT es útil frente a la revisión completa de las historias clínicas para hallar EA, los costos de hospitalización con eventos en relación a sin eventos son significativamente mayores. Las reacciones más frecuentes son las dermatológicas, y las que afectan el sistema sanguíneo, entre otras.

Palabras clave: **Eventos adversos a drogas, quimioterapia, Global Trigger Tool.**

Incidencia de eventos adversos a quimioterapia usando dos métodos de detección: caracterización y costos sanitarios asociados

SUMMARY

Despite the progress it has made in the survival of cancer patients, the appearance of new chemotherapeutic agents and new combinations, these have brought with them numerous adverse effects that can compromise treatment and, consequently, the prognosis of the disease.

Objectives: To know the incidence of adverse events associated with chemotherapy (AE), characterize them and analyze their economic implications using two detection tools.

Materials and methods: Longitudinal cut incidence study.

Results: 350 patients were studied. Mean age: 56.9, median: 43.4, range: 19-85. The number of patients with AD was: 323 in the five years. The cumulative incidence (AI) was: 0.923 that is 92.3% patients in 5 years and the incidence density (DI) was 0.186 in five years that is 18.6%. The number of ADES in the sample was 1,601 with manual review, a mean of 4.57 EA/patient in the total sample. The AE indicators were: 457.42 AE/100 discharges, and 118.57 AE/1,000 hospitalized patient days. 152.47 EA/1,000 doses of oncology administered were detected. With the GTT review, 1,578 AE were found,

a mean of 4.50 AE/patient. The AE indicators were: 450.8 AE/100 discharges, and 126.64 AE/1,000 patient days and 141.45 AE/1,000 doses of oncological drugs administered. The costs invoiced with and without events are USD 5,343.75 vs. 15,287.5. The two detection tools have a similar detection capacity in terms of number of AE, but the complete medical history review without triggers takes six times the time that the trigger tool takes. Conclusions: The incidence of adverse cancer events is high, the GTT tool is useful compared to the complete review of medical records to find AE, the costs of hospitalization with events in relation to without events are significantly higher. The most frequent reactions are dermatological, and those that affect the blood system, among others.

Key words: **Adverse drug events, chemotherapy, Global Trigger Tool.**

INTRODUCCIÓN

La seguridad del paciente oncológico en tratamiento con cualquier medio disponible de la actualidad exige la participación interdisciplinaria. Este planteamiento proporciona una visión corresponsable y enriquecedora de los recursos disponibles y de sus diferentes enfoques profesionales¹. Aunque la seguridad del paciente es una prioridad en oncología, pocas herramientas miden los eventos adversos (EA) y dentro de ello los efectos adversos a drogas (EA), tan relevantes en estas patologías cuando se trata con medicamentos quimioterápicos. Esta información es importante para cuantificar la carga del daño en los pacientes con cáncer y para identificar oportunidades para la prevención de esos daños. Los EA se refieren a resultados que resultan de la atención médica con estos medicamentos².

A pesar del avance que ha supuesto en la supervivencia de los pacientes oncológicos, la aparición de nuevos agentes quimioterápicos y nuevas combinaciones, estos han traído consigo numerosos efectos adversos que pueden llegar a comprometer el tratamiento y, por consiguiente, el pronóstico de la enfermedad³.

Los fármacos antineoplásicos suprimen la proliferación del tumor actuando sobre los mecanismos de reproducción celular, tanto a nivel del ADN, del ARN o sobre componentes citoplasmáticos imprescindibles para la división celular. La quimioterapia convencional continúa siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer. De hecho, las indicaciones para la quimioterapia son cada vez más numerosas, para un espectro cada vez más amplio de tumores. Esta es la razón de la existencia de una mayor diversidad de toxicidades, que deben ser identificadas y reducidas. Un manejo correcto de las mismas se traduce en un mejor control de los síntomas y una mejor calidad de vida para los pacientes⁴.

Un EA a un medicamento se define como una reacción tóxica no intencionada de un fármaco utilizado a dosis estándar con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos⁵. Algunos EA se observan en todos los pacientes expuestos, mientras que otros, sólo se producen en poblaciones susceptibles. La valoración de los EA por los fármacos antineoplásicos es compleja debido a:

1. La administración de citostáticos se acompaña de múltiples efectos adversos que son consecuencia directa de la acción terapéutica del fármaco, ya que no es selectiva sobre las células malignas.
2. Con frecuencia se emplea la combinación de dos o más fármacos antineoplásicos, con el fin de prevenir las resistencias y lograr sinergismo con menor toxicidad.
3. Los tratamientos siempre llevan asociados otros medicamentos (antieméticos, corticoides, atropina, antihistamínicos H₂), para prevenir ciertos efectos adversos, sobre todo reacciones de tipo anafilácticas o de hipersensibilidad.
4. El mecanismo de acción implicado es desconocido y objeto de controversia en muchos casos por las limitaciones existentes al momento de estudiar la presencia de mecanismos inmunológicos.

Informar sobre los EA es uno de los elementos más importantes de una publicación de ensayos clínicos, no obstante la información real disponible es controversial.

En los últimos años los nuevos tratamientos incorporados como los anticuerpos monoclonales y factores de regulación inmune, han prolongado la supervivencia de los pacientes con cáncer refractario a esquemas terapéuticos de primera línea⁶.

Los EA son múltiples: el manejo incorrecto de los mismos, la impredecibilidad de los daños crónicos no informados o no detectados, la escasa dotación de tecnología para manejar estos medicamentos, colaboran con la aparición de ellos.

Se estudió que los EA a quimioterápicos pueden ser prevenibles, si se emplean sistemas de seguridad o si se diseñan sistemas con múltiples barreras que puedan impedir los eventos que dañen al paciente, como por ejemplo los derivados de una administración incorrecta, las extravasaciones, los que tienen origen en una dosis incorrectamente calculada, etc.⁷

Existen diversas herramientas que miden el daño asociado a medicamentos en los pacientes, la primera de ellas es el *Global Trigger Tool* (GTT) o herramienta de gatillos⁸, que fue diseñada por el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) y utiliza disparadores como el aumento de la creatinina sérica, utilización de naloxona, deterioro del sensorio, entre otros, para detectar posibles EA. A partir de estos marcadores se puede reconocer si hubo o no EA a quimioterapia en pacientes oncológicos, luego de encontrar esa información hay que analizar si hubo o no EA. La segunda herramienta es la revisión tradicional de la historia clínica completa (RHCC), la cual requiere tiempo de revisión, sobre todo, cuando se trata de neoplasias muy crónicas y pacientes complejos con diversas comorbilidades.

Los costos de los eventos adversos a medicamentos son altos, se ha estudiado que estos eventos implican prolongación de estancia y otras variables de resultado clínicos negativos⁹.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de los EA asociados a quimioterapia con dos herramientas de detección, caracterizarlos y analizar sus implicancias económicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional, prospectivo, de incidencia de una muestra de pacientes oncológicos.

Participantes: se aleatorizaron 350 pacientes con cáncer atendidos en el hospital del estudio de inicio a fin, sea por fallecimiento o por alta definitiva, durante los años 2010-2018.

El estudio se realizó en un hospital argentino de alta complejidad.

Se utilizaron las herramientas: *Global Trigger Tool* (GTT) del IHI en su versión original (Anexo I), y la revisión manual sin gatillos, búsqueda a través de la lectura total de la HC durante todo el tiempo que ello requiera. Se utilizó el cuestionario de Schumock¹⁰ para valorar el aspecto prevenible de los EA y el algoritmo de Naranjo y col.¹¹ para valorar causalidad. Se usó la escala del *National Council Coordinating for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP)¹², para valorar la gravedad de los eventos con las categorías: E-I, siendo E daño menor que requiere intervención clínica e I daño que provoca la muerte por medicación. Las revisiones de las historias clínicas las hicieron farmacéuticos entrenados en farmacovigilancia. Los revisores fueron cuatro, dos revisores para trabajar con la herramienta GTT ya que así lo describe esta metodología y si hay discrepancias en los hallazgos recurren a un tercer observador que resuelve la discrepancia. Dos revisores independientes realizaron la revisión de las historias clínicas completas (RHCC) mediante lectura total de las mismas. Los revisores fueron entrenados en las metodologías, y fueron farmacéuticos con formación en farmacovigilancia y en seguridad del paciente.

Las variables independientes estudiadas fueron: sexo, edad, presencia de radioterapia, presencia de cirugía, de terapia hormonal, de metástasis, polifarmacia. Se definió polifarmacia a la presencia simultánea de más de 4 medicamentos según la OMS¹³. ECOG (*Escala Eastern Cooperative Oncology Group*) con un puntaje de 1-5 siendo 0 competamente activo, 5 muerte, 4 completamente inactivo¹⁴.

La fuente bibliográfica de consulta de medicamentos fue *UpToDate* on line¹⁵, versión agosto 2018.

Análisis estadístico: se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión de variables independientes y proporciones porcentuales con sus intervalos de confianza, se realizaron regresiones binarias y curva de ROC. Se utilizó el programa estadístico SPSS 21® IBM (Statistical Package for the Social Sciences) version 21 para Windows.

Se consideró significancia estadística a un valor de $p < 0,05$, con un IC 95%. El cálculo del tamaño muestral se calculó estimando una proporción de eventos del 45%, con un error alfa de 0,5, precisión del 3% e IC del 95%. Se realizó la curva ROC para valorar la especificidad y sensibilidad de *Global Trigger Tool* (GTT), y del sistema manual. Se analizaron los factores asociados a EA con sus Odd ratio (OR) ajustados.

Se relevaron las hospitalizaciones completas. Se estudiaron los costos sanitarios de las hospitalizaciones con perspectiva hospitalaria a través del área de facturación del hospital, considerando 1 dólar americano (USD): \$38 pesos argentinos según Banco Central de la República Argentina a diciembre de 2018. Se compararon los costos emitidos por facturación de hospitalizaciones con y sin EA.

Comité de Ética: se contó con la aprobación del Comité de Ética Institucional y con la aprobación del Comité de Investigación del hospital donde se realizó el estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 350 pacientes, media de edad: 56,9, mediana: 43,4, rango: 19-85, desvío estándar (DE): 29,7. La distribución por sexo fue: femenino 54,3% (n=190), masculino: 45,7% (n=160). Los pacientes distribuidos en rangos de edad fueron: <45 a: 55 (15,7%) casos, 46-69 a: 218 (62,3%) casos, >70 a: 77 (22%) casos.

La media de días de hospitalización de todas las hospitalizaciones analizadas, por paciente fue: $48,2 \pm 23,4$ (IC 95% 38,5-53,8) días, una media de 3,4 episodios de hospitalizaciones por paciente. Los días paciente analizados fueron 12.460. Los diagnósticos mayoritarios fueron: cáncer de mama: 61 (17,4%), leucemias 49 (14%), cáncer de colon y recto 35 (10%), cáncer de pulmón: 39 (9,4%), linfoma no Hodgkin: 28 (8%), cáncer de páncreas: 25 (7,1%), hepatocarcinoma: 25 (7,1%), se detallan en la tabla 1.

Los pacientes con metástasis fueron 181 (51,71%), siendo las mayoritarias hepática: n=75 (41,43%), y ósea: 69 (19,71%).

Los estadios de enfermedad se detallan en la tabla 2.

La media total de medicamentos empleados por paciente fue $18,98 \pm 4,67$ (IC95% 15,72-22,04), rango 4-26 en internación, $7,65 \pm 3,53$ en ambulatorio (IC95% 4,32-11,61), rango 4-11. La polimedicación en toda la muestra estuvo presente en el 89,7% (n=312) de los casos (IC95% 77,5-93,8).

El número de pacientes con EA fue: 323 en los cinco años. La incidencia acumulada (IA) fue: 0,923 es decir 92,3% pacientes en 5 años y la densidad de incidencia (DI) fue 0,186 en cinco años es decir 18,6%.

Tabla 1. Distribución por tipo de cáncer según International Classification of Diseases (ICD9)

Tipo de cáncer	Número de casos	Porcentaje
Cáncer de mama	61	17,4
Leucemias	49	14,0
Cáncer de colon y recto	35	10,0
Cáncer de pulmón	33	9,4
Cáncer de estómago	31	8,9
Linfoma no Hodgkin	28	8,0
Cáncer de páncreas	25	7,1
Otros	25	7,1
Cáncer de hígado	25	7,1
Cáncer de esófago	21	6,0
Cáncer de ovario	17	4,9

Tabla 2. Estadio de la enfermedad de los pacientes

Estadio	Número	Porcentaje
I	-	-
II	69	19,7%
III	211	60,3%
IV	70	20%

El número de EA en la muestra fue 1.601 con la revisión manual, una media de 4,57 EA/paciente en el total de la muestra. Los indicadores de EA fueron: 457,42 EA/100 altas, y 118,57 EA/1.000 días paciente hospitalizados. Se contabilizaron 152,47 EA/1.000 dosis de oncológicos administrados. Con la revisión de GTT se hallaron 1.578 EA, una media de 4,50 EA/paciente. Los indicadores de EA fueron: 450,8 EA/100 altas, y 126,64 EA/1.000 días paciente y 141,45 EA/1.000 dosis de medicamentos oncológicos administrados. Los tipos de EA se detallan en la tabla 3.

La sensibilidad y especificidad de las herramientas de detección se visualizan en la tabla 4.

Como vemos los dos instrumentos proactivos tienen buen poder predictivo pero la herramienta GTT lleva menor tiempo de revisión. El número de EA encontrado no es significativamente diferente desde lo estadístico, son muy similares y eso posiciona con ventaja a la herramienta de gatillos sobre la revisión completa de la historia clínica que exige la completitud de la misma como condición básica, mientras que con la herramienta de gatillos se exige esta condición pero en menor medida porque lo que se busca son los gatillos no los eventos. La revisión manual lleva una media de $123,4 \pm 26,5$ minutos en cada historia clínica mientras que GTT solo 20 minutos ($p=0,005$), 6 veces menor.

Las categorías de causalidad del fármaco según Naranjo se detallan en la figura 1.

Los fármacos mayormente involucrados en los EA fueron: ciclofosfamida (n=230), etopósido (n=190), paclitaxel (n=120), vincristina (n=99), docetaxel (n=70), oxaliplatino (n=61), trastuzumab (52), cisplatino (n=49), doxorubicina (n=45), fluorouracilo (n=42), metotrexato (n=40).

Los EA prevenibles se visualizan en la figura 2.

Tabla 3. Caracterización de los eventos adversos según órgano y sistema afectado

Eventos adversos	Número	Porcentaje	Sistema órgano afectado
Alopecia	209	13,05	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Mucositis	113	7,06	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Neutropenia	93	5,81	Trastornos del sistema inmunológico
Plaquetopenia	87	5,43	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Insuficiencia hepática	68	4,25	Trastornos hepatobiliares
Rash generalizado	68	4,25	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Dolor abdominal	65	4,06	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Infecciones	63	3,94	Infecciones e infestaciones
Insomnio	59	3,69	Trastornos del SNC
Eritema	56	3,50	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Náuseas y vómitos	49	3,06	Trastornos gastrointestinales
Sofocos	48	3,00	Trastornos del sistema endocrinológico
Aumento de la bilirrubina	47	2,94	Trastornos hepatobiliares
Convulsiones	46	2,87	Trastornos del SNC
Mialgia	46	2,87	Trastornos musculoesqueléticos
Mioclónicas	43	2,69	Trastornos vasculares
Hipotensión arterial	41	2,56	Trastornos vasculares
Rash localizado	39	2,44	Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Epistaxis	39	2,44	Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Rash generalizado	37	2,31	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Insomnio	37	2,31	Trastornos del SNC
Distress respiratorio	35	2,19	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Cefalea/mareos	35	2,19	Trastornos del SNC
Linfedema	27	1,69	Trastornos vasculares
Insuficiencia renal aguda	23	1,44	Trastornos del metabolismo y nutrición
Neumonía	21	1,31	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Artralgia	19	1,19	Trastornos musculoesqueléticos
Deterioro de la consciencia	17	1,06	Trastornos del SNC
Estomatitis	13	0,81	Trastornos gastrointestinales
Neumonitis	12	0,75	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Conjuntivitis	12	0,75	Trastornos oculares
Hipertensión arterial	12	0,75	Trastornos vasculares
Arritmia	11	0,69	Trastornos cardiacos
Bloqueo AV	8	0,50	Trastornos cardiacos
Fibrosis pulmonar	6	0,37	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Extravasación con pérdida funcional	5	0,31	Lesiones traumáticas, toxicidad y complicaciones de procedimiento terapéuticos
Neoplasia	1	0,06	Neoplasias benignas, malignas no especificadas

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los eventos adversos a drogas encontradas con los dos métodos

ADES	GTT	Revisión manual	Valor de p
Numero de ADES encontrados	1.578	1.601	0,07
Sensibilidad	0,85 (IC 0,76-0,89)	0,78 (IC95% 0,71-0,85)	NS
Especificidad	0,86 (IC95% 0,79-0,93)	0,89 (IC95% 0,81-0,96)	NS
Área bajo la curva	0,89(IC95% 0,78-0,96)	0,97(IC95% 0,71-0,93)	NS
Tiempo de revisión	20,21±6,75 min	58,13±9,65 min	0,001

ADES: eventos adversos a drogas. GTT: *Global Trigger Tool*.

Las características epidemiológicas de los pacientes con y sin EA figuran en la tabla 5.

Las diferencias significativas se dan en: presencia de terapia hormonal, media de medicamentos por día, presencia de metástasis.

Las categorías de daño según el NCCMERP se muestran en la figura 3.

La longitud de estancia es mayor con niveles de significación en el caso de pacientes con EA que sin EA.

La longitud de estancia con y sin EA figuran en la tabla 6, y las variables asociadas a la aparición de EA en la tabla 7.

La única variable no asociada a EA fue estadio de la enfermedad. Las demás variables estarían asociadas en una regresión binaria ajustada por edad.

Los valores de facturación en hospitalizaciones con y sin EA se muestran en la tabla 8.

DISCUSIÓN

Los EA son relevantes, la incidencia encontrada en estudios similares ha sido del 75%¹⁵ (menor a lo encontrado por este estudio), hay pocos estudios que han monitorizado a los pacientes durante tanto tiempo con herramientas proactivas. Los EA más frecuentes fueron: alopecia, mucositis, neutropenia, plaquetopenia, insuficiencia hepática, rash generalizado, dolor abdominal, infecciones, insomnio, eritema, náuseas y vómitos estos significaron más del 60% de los EA encontrados, tal como menciona el estudio de Krons-chinsky¹⁶.

En estudios observacionales¹⁷ realizados en muestras de pacientes oncológicos en los cuales se recogen las reacciones adversas mostradas a lo largo de su tratamiento con quimioterapia, las toxicidades más frecuentes, sin importar el tipo de tratamiento o localización del proceso neoplásico incluyen: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, diarreas y neurotoxicidad. Reacciones similares a las que encontramos en nuestro estudio. Un estudio menciona que las reacciones dermatológicas son muy frecuentes, muy principalmente la alopecia que cobra su importancia por la apariencia física que impacta en la vida emocional, psíquica y social de estos pacientes, en nuestro estudio fue una de las principales reacciones halladas¹⁸.

El estudio de Unbeck¹⁹ analizó la metodología de screening de eventos del Harvard Practice Study¹²⁰ y encontró que este método halló mayor número de EA que el GTT. De la misma manera la metodología GTT es criticada por los estudios de Mattsson²¹⁻²² porque las coincidencias entre los evaluadores y los eventos hallados son muy dispares, si bien esto es una realidad, no hay demasiadas herramientas superadoras de hallazgos de EA que sean simples y accesibles de usar, más allá del reporte voluntario que está descartado como herramienta de pesquisa. De todos modos, en nuestro estudio la concordancia entre los revisores ha sido buena, la base fundamental es la comprensión de la metodología y el entrenamiento en su utilización. Lo importante es que los eventos que se hallan con cualquier herramienta sirvan para contabilizarlos en el tiempo, detectarlos tempranamente, reducirlos, mitigarlos, etc.

En relación a la evaluación de la causalidad con Naranjo, se complica por la fragilidad y complejidad de los pacientes, así como por la multiplicidad de medicamentos usados en los tratamientos²³. Lo más recomendable es la utilización de enfoques integrados de detección y valoración de causalidad, y

Figura 1. Categorías de eventos adversos a drogas según algoritmo de Naranjo

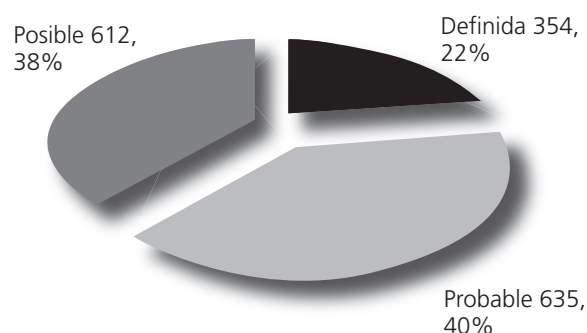


Figura 2. Eventos adversos a drogas prevenibles y no prevenibles

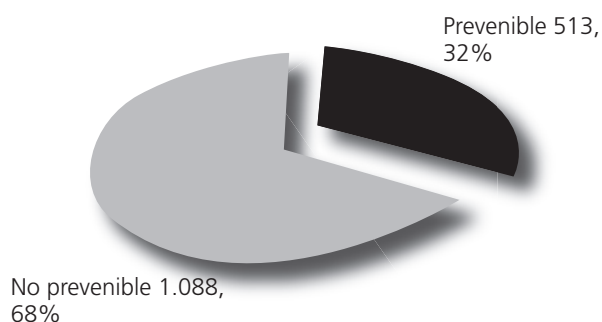
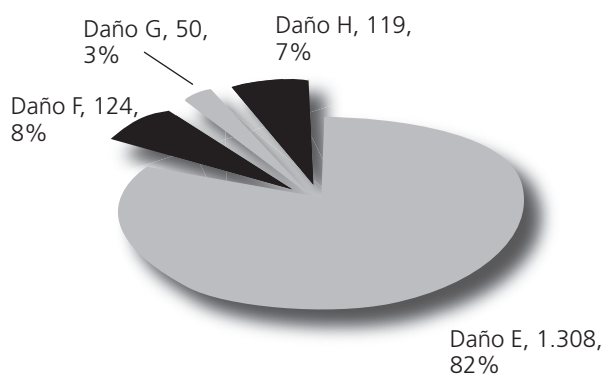


Figura 3. Tipo de daño según la escala del NCCMERP



mitigación, nuestro estudio analizó la causalidad solo con el algoritmo de Naranjo siendo esto una debilidad.

En cuanto a los costos asociados a los EA, existe una revisión que menciona que los costos debidos a eventos adversos prevenibles en un entorno hospitalario oscilan entre un mínimo de € 2.851 a un máximo de € 9.015²⁴ (entorno de pacientes hospitalizados). Nuestro estudio mostró que los valores facturados en pacientes con EA y sin EA en dólares americanos son significativamente diferentes (USD 5.343,75 vs. 15.287,5), estos valores en conversión de moneda están dentro del rango encontrados por el estudio mencionado.

Tabla 5. Características epidemiológicas de pacientes con y sin ADES

Característica epidemiológica	Sin ADES	Con ADES	Valor de p
Media de edad - DE	51,5±9,75	69,61±9,90	p=0,71
Proporción de mujeres	53,72	56,41	p=0,42
Media de enfermedades/paciente	3,51	6,54	p=0,35
Proporción de pacientes con cirugía en el periodo del estudio	17,23	18,45	p=1,82
Proporción de pacientes con radioterapia en el periodo del estudio	79,5	87,6	p=0,51
Proporción de pacientes con terapia por dolor crónico	46,3	52,8	p=0,43
Proporción de pacientes con terapia hormonal	69,80	46,55	p=0,03
Media de ECOG	2,73	3,39	p=0,07
Media de medicamentos/día	3,17	6,82	p=0,04
Proporción de pacientes con presencia de metástasis	38,6	74,2	p=0,05

ECOG: (Escala Eastern Cooperative Oncology Group). Las diferencias significativas se dan en: presencia de terapia hormonal, media de medicamentos por día, presencia de metástasis.

Tabla 6. Longitud de estancia con y sin eventos adversos a drogas

Población	Media de longitud de estancia	Valor de p
ADES no	6,95±8,62	p=0,001
ADES sí	19,66±7,46	

ADES: eventos adversos a drogas. La longitud de estancia es mayor con niveles de significación en el caso de pacientes con ADES que sin ADES.

Tabla 7. Variables asociadas a aparición de eventos adversos a drogas

Variable	OR _{AJ}	IC95%
Estadio de la enfermedad	1,21	0,97-2,13 (NS)
Presencia de metástasis	2,56	1,45-2,98
Sexo femenino	1,67	1,55-2-71
Esquemas con fármacos que incluyen más de 3	3,29	2,16-3,67

ADES: eventos adversos a drogas. La única variable no asociada a ADES fue estadio de la enfermedad. Las demás variables estarían asociadas en una regresión binaria ajustada por edad.

Tabla 8. Valores de facturación de hospitalizaciones con y sin eventos adversos a drogas

Población	Media de facturación en hospitalización	Valor de p
ADES no	5.343,75	p=0,001
ADES sí	15.287,5	

ADES: eventos adversos a drogas.

La debilidad del estudio es haber analizado solo las historias clínicas, tomando la información de esta fuente y asumiendo que en su gran mayoría las reacciones estaban registradas, por ello es que se usó la herramienta *Global Trigger Tool* (GTT) que más allá de encontrar EA registradas, los busca proactivamente aunque no estén descritos como tal. Otra debilidad es haber analizado los pacientes de una sola institución y no de varias instituciones para ampliar el número de pacientes, amplificar la perspectiva y el enfoque del estudio y la representatividad de la muestra.

Las herramientas de detección usadas son útiles con curvas de ROC similares, dando cuenta de su sensibilidad y especificidad pero la revisión manual lleva más tiempo que la revisión mediante gatillos y con ello ofrece una gran dificultad para ponerla en práctica.

En un estudio llevado a cabo por Pearce *et al.*²⁵, en distintos centros de atención oncológica con la finalidad de recoger todas las reacciones adversas debidas a quimioterapia, incluyó un grupo de 441 pacientes, de los cuales 141 tenían diagnóstico de cáncer colorrectal. Las características generales de los pacientes incluidos en este estudio eran similares a las de este estudio, solamente que había un mayor predominio de los pacientes en etapa IV. La frecuencia de reacciones sanguíneas tipo leucopenia y trombocitopenia tuvieron el tercer lugar en orden de frecuencia.

No hay estudios que hallan estudiado la revisión de métodos proactivos de gatillos y de lectura completa de historias clínicas, en este estudio se muestra este hallazgo en pacientes complejos como los pacientes oncológicos. La revisión completa sin gatillos lleva 6 veces el tiempo de la re-

visión de gatillos para encontrar similares resultados. El 89,5% de los EA encontrados por la metodología de los gatillos fueron encontrados por la revisión de la historia clínica completa.

CONCLUSIONES

El número de pacientes con EA fue: 323 en los cinco años. La incidencia acumulada (IA) fue: 0,923 es decir 92,3% pacientes en 5 años y la densidad de incidencia (DI) fue 0,186 en cinco años es decir 18,6%.

El número de EA en la muestra fue 1.601 con la revisión manual, una media de 4,57 ADES/paciente en el total de la muestra. Los indicadores de EA fueron: 457,42 EA/100 altas, y 118,57 EA/1.000 días paciente hospitalizados. Se detectaron 152,47 EA/1.000 dosis de oncológicos administrados. Con la revisión de GTT se hallaron 1.578 EA, una media de 4,50 EA/paciente. Los indicadores de EA fueron: 450,8 EA/100 altas, y 126,64 EA/1.000 días paciente y 141,45 EA/1.000 dosis de medicamentos oncológicos administrados.

Se hallaron 1.601 EA. El 89,5% fueron encontrados por ambos métodos: GTT y revisión completa de las historias clínicas. La terapia hormonal, la presencia de metástasis y la media de medicamentos por paciente son características con diferencias significativas en pacientes con y sin EA.

La longitud de estancia es mayor con niveles de significación en el caso de pacientes con EA que sin EA (más del doble).

Los costos facturados en hospitalizaciones son mayores con que sin EA con niveles de significación (más del doble).

Agradecimientos: A Ezequiel García Elorrio, MD, MSc, MBA, PhD.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lipitz-Snyderman A, Weingart SN, Anderson C, Epstein AS, Killen A, et al. ReCAP: Detection of potentially avoidable harm in oncology from patient medical records. *J Oncol Pract.* 12:178-179, e224-e230, 2016.
- W.S. Susser, D.L. Whitaker-Worth, J.M. Grant-Kels. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 40(1999), pp. 367-398.
- E. Chu, A. Obermiller, L.J. Harrold, D. Tiedemann, M. Sitki Copur. Chemotherapeutic and biologic drugs. *Physician's cancer chemotherapy drug manual*, 9th ed, pp. 5-395
- Wahlang JB, Laishram PD, Brahma DK, Sarkar C, Lahon J, et al. Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(2):61-66.
- Khandelwal S, Bairy L, Vidyasagar M, Chogtu B, Sharan K. Adverse drug reaction profile of cancer patients on chemotherapy in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015;6:233-244.
- Valdés TA, Torres NMA, Rodríguez GH. Evaluación del perfil de seguridad del racotumomab y nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gac Méd Espirit.* 2018;20(3):1-12.

- Griffin F, Resar R: IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (ed 2). Cambridge, MA, Institute for Healthcare Improvement, 2009.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA* 1997 Jan. 22-29;277(4):307-11.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reaction. *Hosp Pharm.* 27 (1992), pp. 538-539.
- Naranjo CA, Bustou U, Seleers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
- National Council Coordinating for Medication Error Reporting and Prevention en <http://www.nccmerp.org/taxonomy-medication-errors-now-consultado> el 10 de agosto 2014.
- Web site of WHO World Health Organization [<http://www.who.int/polipharmacy-in-elderly/consultado>]: 31.01.2013.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 5:649-655, 1982.
- González S. Incidencia de Reacciones Adversas Asociadas a la Administración de Quimioterapia en pacientes adultos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en una Clínica de Alta Complejidad en Cali, Colombia. Disponible en https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/83016/1/TG01789.pdf Consultado el 01.01.2020.
- Información de mecanismos de acción, dosis y efectos secundarios de fármacos: <http://www.uptodate.com/contents/search> visitado el 14.08.2018.
- Kroschinsky F, Stölzel F, Von Bonin S. Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group New Drugs, New Toxicities: Severe Side Effects of Modern Targeted and Immunotherapy of Cancer and Their Management *Review Crit Care.* 2017 Apr 14;21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1.
- Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: Part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12; quiz 215-6.
- Khandelwal S, Bairy L, Vidyasagar M, Chogtu B, Sharan K. Adverse drug reaction profile of cancer patients on chemotherapy in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015;6:233-244.
- Unbeck M, Schildmeijer K, Henriksson P, Urban J, Muren O, et al. Is detection of adverse events affected by record review methodology? An evaluation of the "Harvard Medical Practice Study" method and the "Global Trigger Tool." *Patient Saf Surg.* 7:10, 2013.
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 324:370-376, 1991.
- Mattsson TO, Knudsen JL, Brixen K, Herrstedt J. Does adding an appended oncology module to the Global Trigger Tool increase its value? *Int J Qual Health Care.* 26:553-560, 2014.
- Mattsson TO, Knudsen JL, Lauritsen J, Brixen K, Herrstedt J. Assessment of the global trigger tool to measure, monitor and evaluate patient safety in cancer patients: Reliability concerns are raised. *BMJ Qual Saf.* 22:571-579, 2013.
- Tuccori M, Montagnani S, Capogrosso-Sansone A, Mantarro S, Antonioli L, et al. Adverse reactions to oncologic drugs: spontaneous reporting and signal detection, *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 8:1,61-75, DOI: 10.1586/17512433.2015.974555.
- Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson S-A, Haywood P, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2017;12(10):1-12.
- Libutti SV, Saltz LB, Willett CG, Levine RA. En: DeVita, Hellman and Rosenberg. *Cancer: Principles and practice of oncology.* 10 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015;p. 1526-1550.



INNOVACIÓN
PARA LA VIDA



Nuestro compromiso con el paciente está en nuestro ADN

En Kern Pharma estamos comprometidos en seguir creciendo juntos, es por ello, que trabajamos para desarrollar nuevos fármacos que mejoren la calidad de vida de nuestros pacientes, proporcionando un valor añadido a todo nuestro vademécum.

Ponemos a las personas en el centro y es que, mejorar la calidad de vida, está en nuestra naturaleza.

Creciendo juntos



Estudio de terapia secuencial en mieloma múltiple en recaída

ALARCÓN-PAYER C¹, CANO DOMÍNGUEZ S², JIMÉNEZ MORALES A², JURADO CHACÓN M³, CALLEJA HERNÁNDEZ MA⁴

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jaén. Jaén (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

3 Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

4 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 01/02/2021 - Fecha de aceptación: 26/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000012>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad y la seguridad de dos secuencias de tratamiento diferentes utilizadas en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple no candidatos a trasplante de médula ósea según la práctica clínica habitual.

Material y métodos: Se trata de un estudio post-autorización observacional no intervencionista de seguimiento retrospectivo/prospectivo, unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2015 hasta octubre de 2019. El estudio se realizó en dos fases: Una retrospectiva donde se analizaron los pacientes que habían recibido bortezomib como retratamiento en primera recaída y lenalidomida en segunda recaída, tras haber recibido una primera línea con bortezomib; y una prospectiva donde se analizaron los pacientes que iban a recibir lenalidomida en primera recaída, seguido

de bortezomib en segunda recaída. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta progresión (TTP) de cada secuencia y las variables secundarias fueron supervivencia global (SG), reacciones adversas más frecuentes y otras.

Resultados: Se incluyeron 110 pacientes, 55 en la fase retrospectiva y 55 en la prospectiva. El tiempo mediano libre de progresión por serie fue de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 31,0 meses para los de la serie prospectiva. La mediana de supervivencia global fue de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los de la prospectiva.

Conclusiones: En términos de resultados en salud, la secuencia 2 que utilizó la lenalidomida en primera recaída resultó más efectiva y segura que la secuencia 1 que utilizó el bortezomib como retratamiento.

Palabras clave: **Mieloma múltiple, resultados en salud, terapia secuencial.**

Sequential therapy study in relapsed multiple myeloma

SUMMARY

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of two different treatment sequences used in patients diagnosed with multiple myeloma who are not candidates for bone marrow transplantation according to usual clinical practice.

Material and methods: Retrospective/prospective follow-up non-interventional post-authorization observational study, conducted at a third level hospital from January 2015 to October 2019. The study was conducted in two phases: A retrospective phase where pa-

tients who had received bortezomib as retreatment in first relapse and lenalidomide in the second relapse, after having received a first-line with bortezomib, were analyzed; and a prospective phase where patients who were going to receive lenalidomide in the first relapse, followed by bortezomib in second relapse, were analyzed. The primary variable of the study was the time to progression (TTP) of each treatment sequence, and the secondary variables were global survival (SG), more frequent adverse reactions and others defined in

the statistical analysis.

Results: 110 patients were included, 55 in the retrospective phase and 55 in the prospective phase. The median time free of progression per series was 29.0 months for patients in the retrospective series and 31.0 months for patients in the prospective series. The median overall survival was 61.0 months for patients in the retrospective series and 64.0 months for those in the prospective series.

Conclusions: In terms of health outcomes, treatment sequence 2 using lenalidomide at first relapse was more effective and safe than treatment sequence 1 using bortezomib as retreatment.

Key words: **Multiple myeloma, health outcomes, sequential therapy.**

INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. Se define como una neoplasia de células B clonales caracterizada por la acumulación de células plasmáticas (CP) malignas en la médula ósea (MO). Las células mielomatosas secretan una inmunoglobulina de carácter monoclonal que puede ser detectada en el suero y/u orina, y a su vez, como consecuencia de su interacción con el microambiente de la MO, desencadenan un aumento de la actividad osteoclástica que se traduce en la presencia de lesiones óseas¹⁻³. Esta enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (World Health Organization, 2008).

Según las recomendaciones de consenso establecidas por el Panel 3 del *International Myeloma Workshop*⁴, los criterios diagnósticos para diferenciar las gammopatías monoclonales de significado incierto (GMSI), el MM asintomático y el MM sintomático son los siguientes:

- Detección y concentración de proteína monoclonal sérica (IgG o IgA). Se considera MM y no GMSI cuando la concentración proteica supera los 3 g/dL.
- Concentración de células plasmáticas en médula ósea. Diferenciación del MM de las GMSI en el caso de que este porcentaje sea igual o superior al 10%.
- Evidencias de daños orgánicos, entre los que se pueden destacar: hipercalcemia, daño renal (si la creatinina sérica presenta una concentración superior a los 2 mg/dL), anemia, lesiones óseas como fracturas, osteopenia severa o lesiones líticas.

Además, también se han descrito múltiples alteraciones citogenéticas relacionadas con el MM, siendo la más frecuente la translocación del locus de las cadenas pesadas en el cromosoma 14q32⁵.

El MM representa el 1%⁶ de todas las neoplasias y aproximadamente el 10% de las hemopatías malignas. Es una enfermedad relativamente frecuente que incide principalmente en personas mayores de 50 años (tan sólo el 15% tienen menos de 50 años), la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 65 años⁷. Su incidencia se sitúa en torno a 4 casos por cada 100.000 habitantes y año. La mediana de supervivencia de los pacientes con MM es de unos 3 años. No obstante, el curso de la enfermedad puede ser muy variable, desde casos muy agresivos hasta otros con un comportamiento indolente con supervivencias superiores a 10 años². En España existen unos 10.000 casos y cada año, se diagnostican 2.000 más.

Es una enfermedad tratable y, aunque sigue siendo incurable, su pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de supervivencia. Esto se debe a un cambio terapéutico casi revolucionario en el que ya hay indicios que indican la posibilidad de superar al trasplante autólogo. Todo se debe atribuir a la introducción de 3 nuevos fármacos con gran eficacia en esta enfermedad: talidomida, bortezomib y lenalidomida⁸. El primero de todos ellos fue la talidomida que a finales de los 90 demostró capacidad de inducir respuestas en un tercio de los pacientes resistentes⁹. Posteriormente se descubrió que la inhibición del proteasoma, a través de un fármaco denominado bortezomib también era capaz de rescatar hasta un 40% de enfermos refractarios incluso a talidomida y trasplante, con una supervivencia libre de progresión superior a 6 meses^{10,11}. El tercer fármaco aprobado para tratamiento

de mieloma en recaída o refractarios ha sido la lenalidomida, que en combinación con dexametasona logra un 60% de respuestas y una supervivencia libre de progresión cercana al año¹²⁻¹³.

Siguiendo las directrices establecidas por el Panel 1 del *International Myeloma Workshop Group*^{14,15}, se puede definir MM en recaída como "aquel mieloma previamente tratado, cuyo avance requiere el inicio de lo que se conoce como terapia de rescate y caracterizado por no poder clasificarse como MM refractario ni como MM refractario en recaída".

Existen diversas indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del MM, basadas en diferentes combinaciones de fármacos, como talidomida, bortezomib y lenalidomida. Las indicaciones europeas en práctica clínica se basan en diversas estrategias (talidomida con melfalán y prednisona; bortezomib en monoterapia o con melfalán y prednisona; lenalidomida con dexametasona; entre otras)^{16,17}.

Por otra parte, también ha habido estudios clínicos sobre la eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída¹⁰. Tanto bortezomib en monoterapia como lenalidomida más dexametasona han demostrado superioridad frente a dosis elevadas de dexametasona en ensayos clínicos aleatorizados, alcanzando tasas de respuesta global (TRG) del 38%¹⁸ y del 60-61%¹⁹⁻²¹, respectivamente. Además, hay estudios de combinaciones como VTD (bortezomib, talidomida y dexametasona)²² y VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona), que produjeron TRGs del 67%²³ y 63%²⁴, respectivamente.

En la práctica clínica actual los posibles tratamientos de MM en recaída incluyen casi siempre combinaciones de los siguientes fármacos: lenalidomida, bortezomib, dexametasona, prednisona, doxorubicina, talidomida, melfalán, ciclofosfamida, bendamustina, pomalidomida, daratumumab y carfilzomib.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad en términos de tiempo hasta progresión, desde el momento del diagnóstico hasta la tercera progresión, en pacientes diagnosticados de mieloma múltiple según la práctica clínica habitual:

- Secuencia 1 (recogida retrospectivamente): 1ª línea basada en bortezomib, 2ª línea con bortezomib y 3ª línea basada en lenalidomida frente a

- Secuencia 2 (recogida prospectivamente): 1ª línea basada en bortezomib, 2ª línea con lenalidomida y 3ª línea basada en bortezomib.

Como objetivos secundarios se planteó describir los acontecimientos adversos que ocurren a lo largo del estudio durante las tres líneas de tratamiento y la SG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio post-autorización observacional no intervencionista de seguimiento retrospectivo/prospectivo, unicéntrico, realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2015 hasta octubre de 2019, diseñado para describir la efectividad y la seguridad de dos secuencias de tratamiento diferentes (bortezomib-bortezomib-lenalidomida frente a bortezomib-lenalidomida-bortezomib) utilizados según la práctica clínica habitual en las tres primeras líneas de tratamiento de MM, en pacientes que no eran candidatos a trasplante de médula ósea.

Todos los sujetos incluidos en el estudio fueron seguidos durante un periodo definido por las siguientes dos fases:

- Fase retrospectiva: Se analizaron los pacientes que habían recibido bortezomib como retratamiento en 1ª recaída y lenalidomida en 2ª recaída, tras haber recibido una 1ª línea con bortezomib, durante dos años, para poder compararlos con la nueva secuencia que se plantea en la fase prospectiva del estudio.

- Fase prospectiva: Se determinaron los pacientes que iban a recibir lenalidomida en 1ª recaída, seguido de bortezomib en 2ª recaída durante dos años, para poder establecer si la secuenciación de ambas alternativas es efectiva y optimiza los recursos.

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de MM, con estadio I-III de la enfermedad, no candidatos a trasplante de médula ósea y que firmasen voluntariamente el consentimiento informado.

Se excluyeron a pacientes que estuvieran participando en algún ensayo clínico intervencionista o que rechazasen participar en el estudio, a mujeres embarazadas y a pacientes que no quisieran firmar el consentimiento informado.

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta progresión (TTP) de cada secuencia de tratamiento, que se determinó de acuerdo con los criterios del IMWG. Concretamente se definió el TTP como la suma de tiempos desde que se diagnosticaba el paciente hasta que comenzaba con la 4ª línea de tratamiento, es decir tiempo desde el diagnóstico hasta que tiene lugar la 3ª recaída. Entendiendo por progresión de la enfermedad como la presencia de un incremento de los niveles en suero de la proteína M ≥ 1 g/dl, o un incremento de proteína M en orina ≥ 500 mg/24h (recaída biológica) y/o según los criterios IMWG tener recaída clínica, que requiere uno o más de los siguientes indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción de órgano, que se consideran relacionadas con el trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente (CRAB):

- Hipercalcemia: calcio sérico $\geq 11,5$ mg/dl
- Insuficiencia renal: creatinina sérica >2 mg/dl
- Anemia: normocítica, normocrómica con hemoglobina <10 g/dl
- Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas

Las variables secundarias del estudio fueron:

- Supervivencia global
- Efectos adversos que se produzcan
- Variables demográficas del paciente:
- Edad
- Sexo
- Otras definidas en el análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó en base a los datos disponibles, sin emplear técnicas de sustitución de valores ausentes (*missings*), y describiendo el número de *missings* en cada análisis. Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables por separado, mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas y cuantitativas discretas, y mediante los estadísticos media, desviación estándar, valores extremos y cuartiles, en el caso de variables cuantitativas continuas.

Análisis bivariante: Para comprobar las posibles diferencias en las principales variables estudiadas entre los dos brazos de tratamiento, se utilizó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en caso de no normalidad. Para las variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado (en tablas rx) o el test de Fisher (en tablas 2x2). La hipótesis de normalidad se comprobó con el test de Shapiro Wilks.

Análisis de supervivencia: Se realizó con el método de Kaplan Meier, calculando las probabilidades de supervivencia, supervivencia global y libre de progresión. Se calcularon las medias y medianas de supervivencia, así como sus intervalos de confianza al 95%.

El nivel de significación que se determinó para detectar diferencias significativas fue $p < 0,05$; el software que se utilizó en los distintos análisis fue IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

El presente estudio se llevó a cabo en consonancia con el código ético de la Organización Mundial de la Salud sobre estudios con humanos (Declaración de Helsinki). Todos los pacientes participantes fueron informados debidamente y cumplieron y firmaron el consentimiento informado. Los investigadores asignaron un código de identificación a cada uno de sus pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales). El estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron a 110 pacientes: 55 en la fase retrospectiva y 55 en la fase prospectiva. El 49% fueron hombres, con una edad media de 72 años y el 51% fueron mujeres, con una edad media de 75 años. De los 110 pacientes reclutados el 35% fueron exitus. Entre las comorbilidades más frecuentes, el 50,9% de los pacientes presentó hipertensión arterial, el 19% diabetes mellitus tipo 2, el 18,1% tenía enfermedad renal crónica, un 10% algún tipo de anemia y un 2% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según el sistema de clasificación internacional (ISS) del mieloma múltiple, el 68,1% de los pacientes tenían un estadio III, el 23,8% en estadio II y un 8,1% estadio I. El 53,6% de los pacientes presentaron un MM de tipo IgG Kappa, el 21,7% tenían un MM de tipo IgG Lambda, el 21,8% era MM IgA Kappa y el 2,9% era IgA Lambda. El 45,4% de los pacientes presentaron lesiones osteolíticas. Los estadísticos descriptivos de las variables cuantitativas según la serie quedan recogidos en la tabla 1.

Los esquemas de tratamiento más utilizados fueron los basados en bortezomib y lenalidomida: esquema VISTA (bortezomib combinado con melfalan y prednisona), VCD (bortezomib combinado con ciclofosfamida y dexametasona), VD (bortezomib combinado con dexametasona) y lenalidomida combinado con dexametasona. En la serie retrospectiva fueron tratados con esquemas basados en bortezomib en primera línea el 100% de los pacientes, de los que el 72,7% fueron retratados con un esquema basado en bortezomib como segunda línea de tratamiento y un 94,5% utilizaron lenalidomida más dexametasona como tercera línea de tratamiento. En la serie prospectiva fueron tratados con esquemas basados en bortezomib como primera línea de tratamiento el 100% de los pacientes, de los que el 80% fueron tratados con lenalidomida más dexametasona como segunda línea de tratamiento y el 65,4% se trataron repitiendo un esquema basado en bortezomib como tercera línea. La tabla 2 muestra la respuesta obtenida en los pacientes que habían sido tratados con un esquema de tratamiento basado en bortezomib en la serie retrospectiva y la serie prospectiva.

Tabla 1. Variables cuantitativas de la población de estudio según la serie

Serie	Variable	Media	Mediana	Desv. típ.	Rango	Mínimo	Máximo	Percentiles		
								25	50	75
Retrospectiva	Edad	74.09	76.00	10.330	39	51	90	65.00	76.00	83.00
	% de células plasmáticas en médula ósea	22.25	17.50	14.666	65	11	76	14.00	17.50	24.00
	Plaquetas	211222.222	193500.000	105703.659	468000.000	19000.000	487000.000	142500.000	193500.000	261000.000
	B2-microglobulina (mg/l)	4.546	4.110	2.237	7.840	1.620	9.460	2.590	4.110	5.475
	Nivel de albúmina sérica (g/l)	4.860	3.695	5.637	27.300	2.700	30.000	3.358	3.695	4.000
	LDH	303.800	250.000	187.113	683.000	94.000	777.000	161.000	250.000	464.000
	Creatinina	1.270	1.120	0.580	2.250	0.550	2.800	0.820	1.120	1.700
	Calcio (mg/dl)	9.630	9.500	1.621	7.900	8.000	15.900	8.700	9.500	10.000
	Hemoglobina (g/l)	10.863	10.850	2.387	13.420	2.980	16.400	9.525	10.850	12.075
	Nº de líneas de tratamiento	3.80	3.00	1.253	6	2	8	3.00	3.00	5.00
	Tiempo desde diagnóstico hasta progresión (meses)	33.9818	29.0000	23.57533	119.00	4.00	123.00	17.0000	29.0000	49.0000
	Tiempo desde diagnóstico hasta fallecimiento (meses)	64.80	61.00	46.612	229	3	232	32.00	61.00	82.00
Prospectiva	Edad	73.89	75.00	10.201	50	46	96	71.00	75.00	80.00
	% de células plasmáticas en médula ósea	23.96	19.00	13.894	68	8	76	14.00	19.00	34.00
	Plaquetas	214156.863	187000.000	90922.026	451000.000	89000.000	540000.000	146000.000	187000.000	255000.000
	B2-microglobulina (mg/l)	8.172	7.195	6.192	29.700	0.400	30.100	3.963	7.195	9.720
	Nivel de albúmina sérica (g/l)	3.297	3.400	0.742	2.600	2.020	4.620	2.500	3.400	3.925
	LDH	214.934	215.000	81.495	312.100	104.000	416.100	146.500	215.000	271.000
	Creatinina	1.960	1.040	2.003	8.950	0.530	9.480	0.900	1.040	2.200
	Calcio (mg/dl)	9.957	9.850	1.270	5.600	7.200	12.800	9.000	9.850	11.000
	Hemoglobina (g/l)	10.718	10.100	2.002	9.800	7.600	17.400	9.500	10.100	11.600
	Nº de líneas de tratamiento	3.15	3.00	.524	3	3	6	3.00	3.00	3.00
	Tiempo desde diagnóstico hasta progresión (meses)	31.1273	31.0000	15.69979	66.00	5.00	71.00	20.0000	31.0000	42.0000
	Tiempo desde diagnóstico hasta fallecimiento (meses)	42.55	40.00	25.754	129	5	134	28.00	40.00	51.00

La tabla 3 muestra la respuesta obtenida en los pacientes que habían sido tratados con lenalidomida en la serie retrospectiva y la serie prospectiva.

Según un estudio de Kaplan Meyer para tiempo hasta progresión el tiempo mediano libre de progresión fue de 29 meses y el 100% de los pacientes del estudio progresó a lo largo del tiempo de tratamiento (Tabla 4).

Se realizó un estudio de Kaplan Meyer para el tiempo hasta progresión según serie (Tabla 5) y se observó que el tiempo mediano libre de progresión fue de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 31,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva.

El Test de Log Rank indicó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes según la serie (Tabla 6 y Figura 1).

También se realizó un estudio de Kaplan-Meyer para la supervivencia global según serie y se obtuvo una mediana de supervivencia global de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva (Tabla 7). El test de Log Rank indicó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia global de los pacientes según serie (Tabla 8, Figura 2).

Las reacciones adversas más frecuentes que se detectaron con la utilización de esquemas de tratamiento basados en bortezomib fueron neuropatía periférica que tuvo lugar en un 17,2% de los pacientes y neutropenia que se dio en un 3,6% de los pacientes. En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes que se detectaron con el uso de lenalidomida fueron neutropenia que tuvo lugar en un 4,5% de los pacientes y diarrea que se dio en un 2,7% de los pacientes.

Tabla 2. Tabla de contingencia Respuesta tras bortezomib * Serie

% dentro de Serie		Serie		Total
		Retrospectiva	Prospectiva	
Respuesta tras bortezomib	MBRP	18.2%	39.8%	29.1%
	NR	12.7%	7.3%	10%
	RC	36.4%	27.4%	31.8%
	RP	32.7%	25.5%	29.1%
Total		100.0%	100.0%	100.0%

MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Tabla 3. Tabla de contingencia Respuesta tras lenalidomida * Serie

% dentro de Serie		Serie		Total
		Retrospectiva	Prospectiva	
Respuesta tras lenalidomida	MBRP	23.6%	22.2%	22.9%
	NR	14.5%	11%	12.8%
	RC	34.6%	29.6%	32.2%
	RP	27.3%	37.2%	32.2%
Total		100.0%	100.0%	100.0%

EE: enfermedad estable; MBRP: muy buena respuesta parcial; NR: no respuesta; RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial.

Tabla 4. Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
32.555	1.906	28.819	36.290	29.000	1.638	25.790	32.210

^a: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 5. Medias y medianas del tiempo de supervivencia

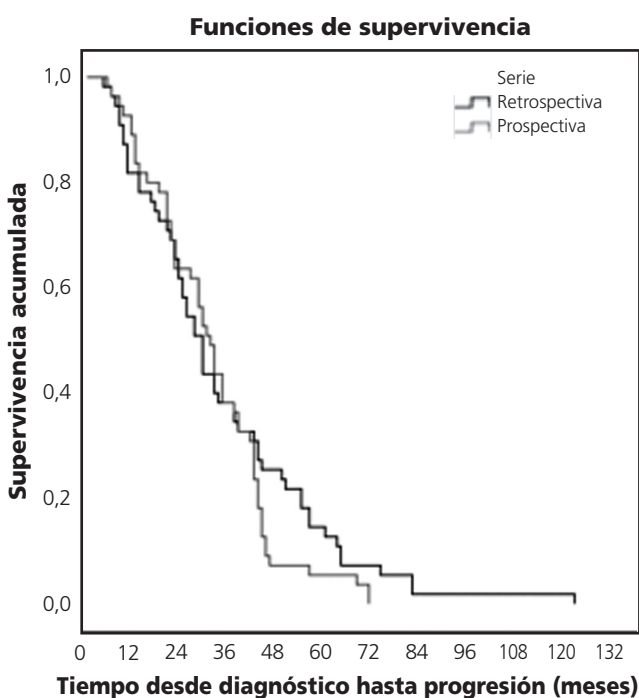
Serie	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Retrospectiva	33.982	3.179	27.752	40.212	29.000	2.299	24.495	33.505
Prospectiva	31.127	2.117	26.978	35.277	31.000	2.119	26.848	35.152
Global	32.555	1.906	28.819	36.290	29.000	1.638	25.790	32.210

^a: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 6. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	p_valor
Log Rank (Mantel-Cox)	1.026	1	.311

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Serie.

Figura 1. Curva de Supervivencia según serie

DISCUSION

En la actualidad, no existen estudios que describan en términos de resultados en salud las diferentes secuencias de tratamiento, utilizando bortezomib o lenalidomida en primera recaída en pacientes con MM, y resulta interesante conocer las diferencias en el perfil de efectividad y seguridad entre estos dos enfoques, que es lo que se pretende con la realización de este trabajo.

Sóloamente hay un ensayo donde se describen tres fármacos ((talidomida, bortezomib y lenalidomida) potencialmente utilizados en segunda línea de tratamiento. En este ensayo, los pacientes que habían recibido tratamiento pre-

vio con melfalán-prednisona-bortezomib, lenalidomida obtiene más respuestas parciales (73% vs 41%) que bortezomib, y esta diferencia es estadísticamente significativa²⁵. En este estudio también se obtienen más respuestas parciales con lenalidomida que bortezomib (37.2% vs 32.7%). Los pacientes que recaen de forma precoz tras VISTA, es decir con TFI (*treatment free interval*-intervalo libre de tratamiento) <12 meses o SLP <24 meses, tienen escasas respuesta al retratamiento con bortezomib (<25%). Sin embargo, los pacientes con recaídas tardías tras VISTA (TFI >12 meses, SLP >24 meses) responden a bortezomib en un 75%. El 41% de los pacientes pretratados con bortezomib responden a bortezomib según el ensayo VISTA²⁵. En este estudio el 87,3% de pacientes que fueron pretratados con bortezomib respondieron a bortezomib como retratamiento en la fase retrospectiva y el 89% respondieron a lenalidomida como segunda línea de tratamiento en la fase prospectiva.

Hoy en día, no existe una cura definitiva para el mieloma múltiple, por lo que la meta para el médico es conocer cómo controlar la enfermedad el mayor tiempo posible, con el fin de proporcionar una mejor oportunidad clínica para el paciente. Por esta razón, la primera recaída del paciente es la segunda oportunidad de alcanzar una respuesta óptima y duradera.

El análisis de los ensayos MM-009 y MM-010 mostró que lenalidomida más dexametasona en primera recaída mejoraba significativamente todos los parámetros de eficacia, en contra de su uso en líneas avanzadas, lo que reducía el coste por mes libre de progresión. La combinación de lenalidomida y dexametasona también demostró ser eficaz en primera recaída en términos de SG y SLP en los pacientes que habían recibido bortezomib en primera línea de tratamiento²⁶. Por otro lado, no existe mucha evidencia sobre el uso de bortezomib en segunda línea después de una primera línea con bortezomib (retratamiento con bortezomib). Sin embargo, se han publicado datos de un total de 130 pacientes (con una mediana de 2 líneas previas de tratamiento) que recibieron retratamiento con bortezomib. Tiempo hasta la progresión (TTP): 8,4 meses²⁷. En este estudio donde se muestra la experiencia en vida real sobre el tratamiento de 110 pacientes diagnosticados de mieloma múltiple en recaída se obtuvo un tiempo mediano libre de progresión de 29,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva, que son los que habían sido retratados con bortezomib, y de 31,0 meses para

Tabla 7. Medias y medianas de Supervivencia Global

Serie	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Retrospectiva	76.647	9.421	58.183	95.111	61.000	11.057	39.329	82.671
Prospectiva	67.580	8.150	51.606	83.554	64.000	9.960	44.478	83.522
Global	75.430	7.651	60.435	90.426	63.000	7.269	48.752	77.248

^a: la estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

los pacientes de la serie prospectiva, que son los que fueron tratados con lenalidomida en primera recaída, por lo que la tercera recaída sucedería más temprano en la secuencia 1 que en la secuencia 2. Destacar que los datos de la mediana de supervivencia global concuerdan con lo comentado, siendo de 61,0 meses para los pacientes de la serie retrospectiva y de 64,0 meses para los pacientes de la serie prospectiva.

Hoy en día, la mayoría de los pacientes son tratados siguiendo la secuencia 2, en lugar de la secuencia 1. Sin embargo, creemos que es necesario documentar y describir los resultados en salud de estas dos secuencias de tratamiento en nuestro centro, para tener en cuenta nuestros propios datos de TTP, SG y perfiles de seguridad de las dos secuencias en la práctica clínica habitual. Es importante destacar que se espera que haya un sesgo en la información recopilada de forma retrospectiva como limitación de este estudio.

CONCLUSIONES

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia y curvas de supervivencia global de los pacientes según serie, en términos de resultados en salud, la secuencia 2 de tratamiento que utilizó la lenalidomida en primera recaída resultó más efectiva y segura que la secuencia 1 de tratamiento que utilizó el bortezomib como retratamiento, porque se obtuvieron mejores datos de % de respuesta al tratamiento, de mediana de tiempo hasta progresión y menor incidencia de efectos adversos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

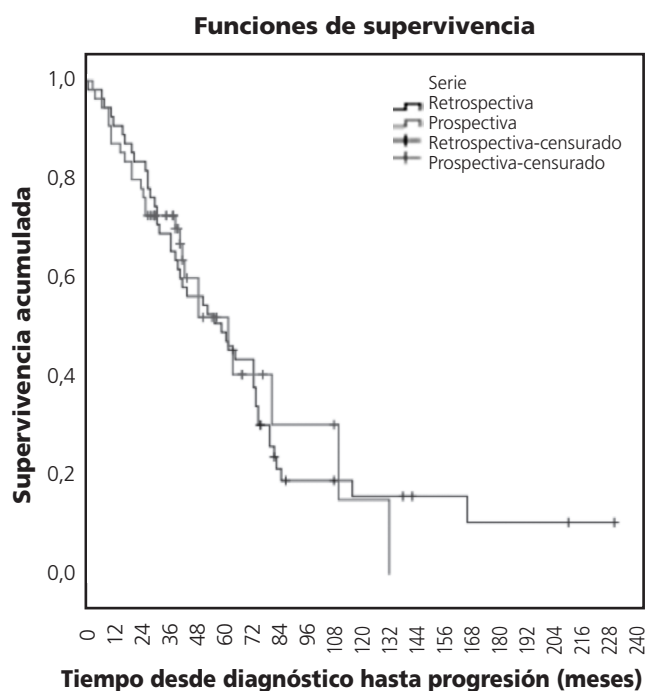
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. Oct 28 2004; 351(18):1860-1873.
- San Miguel JF, Blade J. Multiple Myeloma. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, eds. Postgraduate Haematology. Sixth ed. London: Wiley-Blackwell; 2010:578-598.
- Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. Lancet. Mar 13 2004; 363(9412): 875-887.
- Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, Jean-Paul Feraud, S. Vincent Rajkumar, Jesus San Miguel, Asher Chanan-Khan, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011;117:4701-4705.
- H Ludwig, J S Miguel, M A Dimopoulos, A Palumbo, R Garcia Sanz, R Powles, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia. 2014;28:981-992.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Version 2. 2014
- Kyle RA, Rajkumar V. Multiple myeloma. Blood 2008;111:2962-2972.

Tabla 8. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	p_valor
Log Rank (Mantel-Cox)	0.002	1	.963

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Serie.

Figura 2. Curva de Supervivencia según serie



- Yeh HS, Berenson JR. Myeloma bone disease and treatment options. Eur J Cancer. 2006;42:1554-63.
- Bart Barlogie, Raman Desikan, Paul Eddlemon, Trey Spencer, Jerome Zeldis, Nikhil Munshi, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. Blood. Jul 15 2001;98(2):492-494.
- Teru Hideshima, Paul Richardson, Dharminder Chauhan, Vito J. Palombella, Peter J. Elliott, Julian Adams, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. Cancer Res. Apr 1 2001;61(7):3071-3076.
- Paul G. Richardson, M.D., Bart Barlogie, M.D., Ph.D., James Berenson, M.D., Seema Singhal, M.D., Sundar Jagannath, M.D., David Irwin, M.D., et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. Jun 26 2003;348(26):2609-2617.

12. Ficha técnica de Lenalidomida (Revlimid®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/00717/WC500056018.pdf.
13. Ficha técnica de Bortezomib (Velcade®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf.
14. S. Vincent Rajkumar, Jean-Luc Harousseau, Brian Durie, Kenneth C. Anderson, Meletios Dimopoulos, Robert Kyle, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *BLOOD*. 2011;117:4691-4695.
15. Alessandra Romano, Concetta Conticello, Maide Cavalli, Calogero Vetro, Cosimo Di Raimondo, Valentina Di Martina, et al. Salvage Therapy of Multiple Myeloma: The New Generation Drugs. *BioMed Research International*. 2014; 2014:456037.
16. Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D. Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60.
17. S. Vincent Rajkumar, MD. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2013;88(3):226-235.
18. Paul G Richardson, Pieter Sonneveld, Michael W Schuster, David Irwin, Edward A Stadtmauer, Thierry Facon, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16; 352(24):2487-98.
19. Weber DM, Chen C, Nievesky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Eng J Med*. 2007;357(21):2133-2142.
20. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2007;357(21):2123-2132.
21. Robert Z Orlowski, Arnon Nagler, Pieter Sonneveld, Joan Bladé, Roman Hajek, Andrew Spencer, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892-901.
22. Laurent Garderet, Simona Iacobelli, Philippe Moreau, Mamoun Dib, Ingrid Lafon, Dietger Niederwieser, et al. "Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the chronic leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation," *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82.
23. M Pineda-Roman, M Zangari, F van Rhee, E Anaissie, J Szymonifka, A Hoering, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;22:1419-1427.
24. Paul G. Richardson, Edie Weller, Sundar Jagannath, David E. Avigan, Melissa Alsina, Robert L. Schlossman, et al. Multicenter, phase I, dose escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5713-5719.
25. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos M, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone compared with Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated follow-up and impact of Subsequent Therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:2259-2266.
26. Edward A Stadtmauer, Donna M Weber, Ruben Nievesky, Andrew Belch, Miles H Prince, Jesús F San Miguel, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009;82:426-432.
27. Maria T. Petrucci, Pilar Giraldo, Paolo Corradini, Adriana Teixeira, Meletios A. Dimopoulos, Igor W. Blau, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2013;160:649659.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Manejo del brote de esclerosis múltiple en el ámbito domiciliario

TEJEDOR TEJADA E¹, ANDRADE ANDRADE I², NOGUERAS MORILLAS MA³, MUÑOZ FERNÁNDEZ C²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

2 Servicio de Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

3 Servicio de Neurología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada (España)

Fecha de recepción: 06/02/2021 - Fecha de aceptación: 09/03/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000013>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento para los brotes por esclerosis múltiple (EM) alternativo al método convencional, la vía intravenosa.

Método: Estudio retrospectivo y observacional durante los meses julio-noviembre 2020, coincidiendo con el periodo de limitación de movilidad en España por SARS-CoV-2. La muestra incluyó a 7 pacientes. Las variables fueron: sexo, edad, tipo de EM, resultado en escala expandida de discapacidad (EDSS), tratamiento, sintomatología y evolución. Los programas utilizados fueron: historia clínica del paciente, dispensación de pacientes externos y visualización resonancias magnéticas (RNM).

Resultados: Se midieron los resultados de 7 pacientes con

una edad media $44,85 \pm 13$ años. Todos con diagnóstico EM remitente recurrente. La puntuación media de la EDSS fue 3. Los principales síntomas referidos fueron: parestesias, debilidad muscular e incontinencia urinaria. El 85% de los pacientes evolucionaron de forma favorable. Otro aspecto, es la comodidad del paciente desde su domicilio en lugar de acudir al centro hospitalario.

Discusión y conclusión: La administración de 1.400 mg de prednisona oral durante 5 días, es una alternativa segura, eficaz y cómoda como tratamiento de los brotes agudos en la esclerosis múltiple. El abordaje multidisciplinar mejora la sobrecarga asistencial que sufre el sistema sanitario durante la pandemia evitando desplazamientos a urgencias hospitalarias.

Palabras clave: **Corticoides, esclerosis múltiple, farmacia hospitalaria.**

Management of multiple sclerosis outbreak in the home setting

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and safety of a treatment for multiple sclerosis (MS) flares alternative to the conventional method, the intravenous route.

Method: Observational and retrospective, during the months of July-November 2020, coinciding with the period of mobility limitation in Spain due to SARS-CoV-2. The sample included 7 patients. The variables were: sex, age, type of MS,

result on the expanded disability scale (EDSS), treatment, symptoms and evolution. The programs used were: patient history, outpatient dispensing and magnetic resonance imaging (MRI).

Results: The results of 7 patients with a mean age of 44.85 ± 13 years were measured. All with a diagnosis of relapsing remitting MS. The mean EDSS score was 3. The main symptoms referred to were: paresthesia, muscle weak-

ness and urinary incontinence. 85% of the patients evolved favorably. Another aspect that stands out is the comfort of the patient from home instead of going to the hospital.

Discussion and conclusion: Oral administration of 1,400 mg prednisone for 5 days is a safe, effective and comfortable alternative as a treatment for acute outbreaks in multiple sclerosis. The objective was to evaluate the efficacy and safety of an alternative treatment for MS flares to the conventional method, the intravenous route.

Key words: **Multiple sclerosis, steroid, hospital pharmacy.**

INTRODUCCIÓN

Un brote de esclerosis múltiple (EM) se define como la aparición de síntomas y signos neurológicos típicos de enfermedad desmielinizante con duración de al menos 24 horas en ausencia de fiebre o infección. Aparece en todas las formas de EM contribuyendo a la discapacidad a corto y largo plazo. Se caracteriza por recaídas separadas por periodos de aparente inactividad¹. Existe una amplia variedad de tratamientos eficaces para la remisión de los mismos en tiempo y disminuir sus consecuencias a nivel de sistema nervioso (inmunomoduladores e inmunodepresores) pero sin llegar a evitar el brote de EM por completo. Sin embargo, los corticosteroides reducen la inflamación en el cerebro y la médula espinal y son los primeros fármacos de elección para tratar las exacerbaciones de la EM² dada la velocidad de recuperación funcional durante una recaída aguda. No obstante, no resulta beneficioso a largo plazo dados los efectos secundarios ya conocidos de este tipo de fármaco, por ejemplo: sabor metálico, dolor gastrointestinal, insomnio, alteración del estado de ánimo y humor, ansiedad, apetito, enrojecimiento de la cara, taquicardia, erupción, dolor torácico³. En un reciente estudio se señala que los pacientes con EM pueden tener riesgo de aumento de la presión arterial cuando se tratan con corticosteroides en megadosis durante un brote, pudiendo causar hipertensión arterial a largo plazo⁴. Comúnmente, el brote se trata con corticoides en terapia intravenosa de megadosis o en solución oral de 1 gramo de 3 a 5 días y pauta descendente. De un tiempo a esta parte, en nuestra práctica clínica, utilizamos la dosis de 1.400 miligramos de prednisona durante 5 días en pastillas que son preparadas en farmacia hospitalaria. Este abordaje es interdisciplinar ya que participan neurólogo, farmacéutico y EPA de esclerosis múltiple en el seguimiento del paciente, que ha sido más frecuente sobre todo desde el comienzo de la pandemia del COVID-19. La seguridad, la comodidad y sus aparentes beneficios justifican el estudio de este tipo de terapia, por lo que el objetivo de la investigación será revisar a los pacientes a los que se les ha prescrito dosis de 1.400 miligramos de prednisona durante 5 días en pastillas que son preparadas en farmacia hospitalaria. Para ello repasaremos de la historia clínica y RNM, después de la toma de dicha fórmula evaluando mejoría.

MÉTODO

Estudio retrospectivo y observacional, durante los meses marzo-junio 2020, coincidiendo con el período de limitación de movilidad en España por SARS-CoV-2. La muestra incluyó a 7 pacientes. Las variables fueron: sexo, edad, tipo de EM, resultado en Escala Expandida de Discapacidad (EDSS), tratamiento, sintomatología y evolución. Se evalúa mediante la escala de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS) a partir de 10 días. Los programas utilizados fueron: historia clínica del paciente, dispensación de pacientes externos y visualización resonancias magnéticas visor PACS (RNM). En cuando a la labor de cada miembro destaca: el neurólogo realiza la evaluación clínica del paciente, el farmacéutico la dispensación y producción del tratamiento y la EPA de esclerosis múltiple realizaba la educación de paciente.

RESULTADOS

Un total 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres) diagnosticados de esclerosis múltiple recidivante recurrente (EMRR) fueron tratados con corticoides orales a causa de un brote, durante el período de estudio. La pauta posológica utilizada fue la

administración de 5 ciclos consecutivos de prednisona 1.400 mg a diario. La edad media en el momento del estudio fue $44,85 \pm 13$ años. El nivel de puntuación medio de la escala de discapacidad EDSS fue 3 puntos. Los tratamientos que tenían los pacientes en el momento del brote se reflejan en la tabla 1. Los principales síntomas referidos por los pacientes fueron: debilidad (100%), parestesias (100%), incontinencia 2/7 (28,57%) y torpeza 4/7 (57,14), fatiga (100%). Se realizaron llamadas de control y evaluación del brote al mes del tratamiento. En cuanto a la eficacia, se utilizaron imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar la captación de contraste en áreas con nuevas lesiones, en el 85% de los pacientes (6/7) se apreció una menor inflamación y daño cerebral. En cuanto a la seguridad, destacar la presencia de mareos y fatiga como principales acontecimientos de carácter autolimitado. Más de la mitad de los pacientes fueron previamente tratados con corticoides intravenosos tras un brote, y al ser preguntados sobre las preferencias en cuanto a la vía de administración, hubo una clara diferencia de preferencia hacia la vía oral y en domicilio con las cápsulas de prednisona en la dosis anteriormente descrita, con respecto a la pauta intravenosa en bolos de corticoides o a la de administración oral bebido 2 botes de metilprednisonolona 500 mg polvo y disolvente y pauta descendente. Dadas las características del estudio y la voluntariedad de los sujetos, este estudio no presenta ningún problema ético que impida su puesta en marcha. En todo momento se respetará la confidencialidad de los datos de los sujetos, cumpliendo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Datos de Carácter Personal. Por otra parte, en los cuadernos de recogida de datos para su tratamiento estadístico, no se registrará ningún dato de filiación que pudiera identificarlos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Durante muchos años se han utilizado los corticoides como tratamiento para la desmielinización en casos agudos, debido a la mejora en la velocidad de recuperación. Este estudio demuestra que la administración de prednisona 1.400 mg vía oral durante 5 días, puede ser una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de los brotes de EMRR. La coordinación de los diferentes equipos multidisciplinares (neurología, farmacia y EPA de esclerosis múltiple) pone en marcha los mecanismos para su prescripción, educación sobre el tratamiento, dispensación y comunicación de efectos adversos y mejoría del paciente, haciendo posible que se lleve a cabo el proceso de forma segura y confortable para los pacientes y cuidadores. Las limitaciones que se encuentran a la hora de realizar el estudio ha sido la pequeña muestra de pacientes obtenida. Aunque los resultados se muestran positivos, resulta necesario continuar investigando en este tipo de alternativa terapéutica pudiéndose aplicar a un mayor número de pacientes. La disponibilidad del tratamiento en farmacia hospitalaria pues no siempre es posible su elaboración. Por otra parte, otra limitación se encuentra en la imposibilidad de citación presencial de los pacientes por motivo a las restricciones de movilidad debido a la pandemia de SARS-CoV-19. Como alternativa a esta limitación, las consultas se llevaron a cabo por vía telefónicas con imposibilidad de realización de pruebas funcionales, por lo que la subjetividad de mejoría funcional del paciente sería mayor que si se citaran físicamente en la consulta de EM. Otro aspecto a tener en cuenta es las ventajas de la vía oral que suponen respecto a la intravenosa. Podemos señalar una mayor seguridad del paciente por tener menor invasividad.

Tabla 1. Tratamientos de los pacientes en el momento del brote

Paciente	Tratamiento	Adherencia	Tiempo (años)	Tolerancia
1	Interferon Beta	Buena	3,2	Buena
2	Interferon Beta	Regular	4,6	Buena
3	Cladribina	Buena	0,8	Buena
4	Dimetilfumarato	Buena	1,2	Buena
5	Interferon Beta	Buena	8,5	Buena
6	Interferon Beta	Buena	10	Buena
7	Dimetilfumarato	Mala	1	Buena

Apoyado en que la canalización de una vía periférica siempre va a suponer mayor riesgo de infecciones por vía intravenosa, flebitis o extravasación. La vía de absorción se demuestra eficaz dados los resultados en RNM y supone beneficio farmacoeconómico para el sistema. Por otra parte, la disminución de la carga asistencial que supone una hospitalización o ingreso en urgencias o visitas durante los días que se están administrando los corticoides de forma intravenosa. Desde que comenzó la pandemia por SARS-Cov-2 la sobresaturación en los centros sanitarios apoyan la viabilidad de la telemedicina y en concreto este tipo de tratamiento domiciliario. Con respecto al tratamiento oral bebible con metilprednisolona, el empleo de cápsulas hace que sea menos costosa la toma del fármaco y garantizan la adherencia al fármaco. Esta solución oral disuelta en agua o zumo resulta bastante amarga para el paciente suponiendo el riesgo de que no se llegue a completar la toma completa de la dosis. El riesgo/beneficio de esta terapia muchas veces apoyará el empleo de la misma con respecto a los bolos de corticoides o la toma de metilprednisolona bebible a la hora de tratar el brote de EM.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Morrow SA, McEwan L, Alikhani K, Hyson C, Kremenchutzky M. MS patients report excellent compliance with oral prednisone for acute relapses. *Can J Neurol Sci.* 2012 May;39(3):352-4. DOI: 10.1017/s0317167100013500. PMID: 22547517.
- Citterio A, La Mantia L, Ciucci G, Candelise L, Brusaferrri F, Midgard R, Filipini G. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD001331. DOI: 10.1002/14651858.CD001331.
- Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the longterm treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006264. DOI: 10.1002/14651858.CD006264.pub2.
- Tomkinson C, Dresser GK, Renn R, Morrow SA. The effects of high-dose corticosteroids for multiple sclerosis relapse on blood pressure: A pilot study. *Multiple Sclerosis Relat Disord.* 2020 Oct;45:102401. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102401. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32702644.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



Gri-fill®4

El dispositivo semiautomático para la preparación de mezclas IV

Para una mayor **seguridad** de sus **pacientes** y **usuarios**



Midostaurin en combinación de quimioterapia como tratamiento de leucemia mieloblástica aguda con mutación FTL3, a propósito de un caso

TEJEDOR TEJADA E¹, MARTÍNEZ VELASCO E¹, JURADO HERRERA S², GÓMEZ NUÑEZ MR²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

Fecha de recepción: 24/01/2021 - Fecha de aceptación: 19/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000014>

RESUMEN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por el crecimiento descontrolado de precursores mieloides indiferenciados que provoca un fallo medular. Según datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) se estima una incidencia anual de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de incidencia en menores de 20 años es 5,1% y en personas entre 65-84 años, es 46,5%. La tasa de supervivencia a 5 años varía en función de la edad de los pacientes, siendo en menores de 20 del 67% y en mayores a dicha edad disminuye al

25%. La leucemia mieloide aguda representa el 40% del total de leucemias y la mediana de edad de los pacientes es 65 años. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: traslocación (8;21), inversión cromosoma 16, traslocación (16;16), trisomía del cromosoma 8, deleciones en los cromosomas 5 y 7, y mutación en el gen FLT3 (13q12), la cual está presente en el 30% de los nuevos diagnósticos. El tratamiento estándar de quimioterapia sigue basándose en el esquema intensivo 3+7 que consiste en citarabina con antraciclinas. El objetivo de las nuevas terapias en LMA es el tratamiento dirigido debido a los avances en el diagnóstico y la tipificación.

Palabras clave: **Midostaurin, leucemia mieloide aguda, tratamiento personalizado.**

Midostaurin in combination with chemotherapy as a treatment for acute myeloblastic leukemia with FTL3 mutation, a case report

SUMMARY

Acute myeloblastic leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by uncontrolled growth of undifferentiated myeloid precursors leading to bone marrow failure. According to data from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, the annual incidence is estimated at 4.2 per 100,000

population. The incidence rate in children under 20 years of age is 5.1% and in people between 65-84 years of age, it is 46.5%. The 5-year survival rate varies according to the age of the patients, being 67% in those under 20 years of age and 25% in those older than 20 years of age. Acute myeloid leukemia represents 40% of all leukemias and the

median age of the patients is 65 years. The most frequent cytogenetic alterations are: translocation (8;21), inversion of chromosome 16, translocation (16;16), trisomy of chromosome 8 and deletions in chromosomes 5 and 7, mutation in the FLT3 gene (13q12), which is present in 30% of new diagnoses. Standard chemotherapy treatment is still based on the intensive 3+7 scheme consisting of cytarabine with anthracyclines. The focus of new therapies in AML is targeted therapy due to advances in diagnosis and typing.

Key words: **Midostaurin, acute myeloid leukemia, personalized treatment.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una forma de cáncer que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por células proliferativas, clonales, anormalmente diferenciadas y ocasionalmente poco diferenciadas del sistema hematopoyético. Es la leucemia aguda más frecuente del adulto, (80% de las leucemias agudas) con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años. Según datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) se estima una incidencia anual de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de incidencia en menores de 20 años es 5,1% y en personas entre 65-84 años, es 46,5%¹. La tasa de supervivencia a 5 años varía en función de la edad de los pacientes, siendo en menores de 20 del 67% y en mayores a dicha edad disminuye al 25%. Algunos factores que contribuyen a desarrollar LMA en el adulto: tabaquismo, exposición a radiación, el benceno, la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman, y el síndrome de Down². La principal clínica que caracteriza esta patología es la fiebre, cansancio, facilidad de hemorragias. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: traslocación (8;21), inversión cromosoma 16, traslocación (16;16), trisomía del cromosoma 8 y deleciones en los cromosomas 5 y 7, mutación en el gen FLT3 (13q12), la cual está presente en el 30% de los nuevos diagnósticos. El tratamiento estándar de quimioterapia sigue basándose en el esquema intensivo de inducción 3+7 que consiste en citarabina 200 mg/m² con antraciclinas (idarrubicina 1 mg/m² o daunorrubicina 60 mg/m²), seguido de una consolidación con citarabina y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) dependiendo del estado del paciente y del grupo de riesgo. El objetivo de las nuevas terapias en LMA es el tratamiento dirigido debido a los avances en el diagnóstico y la tipificación. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento aprobó midostaurin para el tratamiento LMA con la mutación FLT3, fue evaluado en el ensayo RATIFY en combinación con quimioterapia (QT) mostró un aumento de la supervivencia global frente a QT más placebo³. A pesar de ello existe una clara necesidad de nuevos tratamientos,

con terapias dirigidas frente a las nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

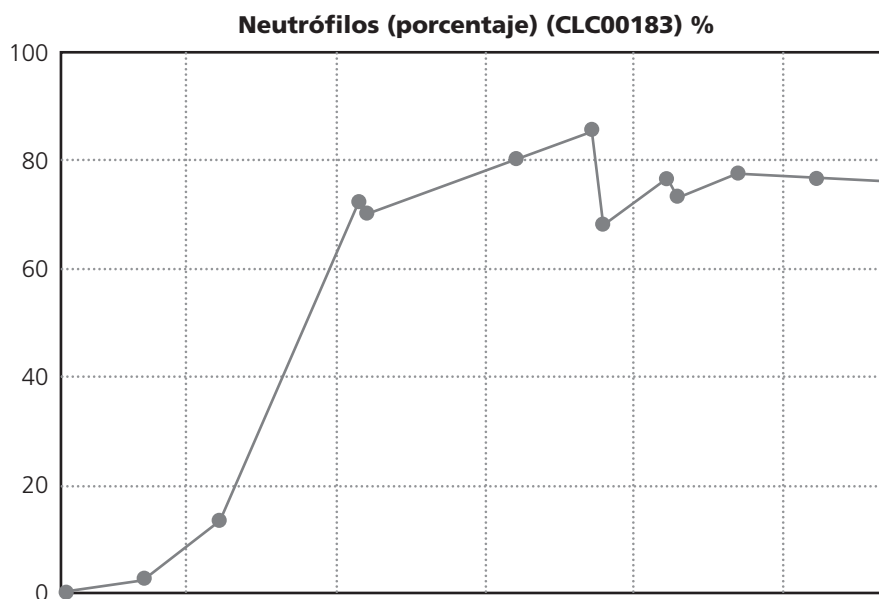
Paciente de 56 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que acudió al servicio de Urgencias por presentar astenia, molestias bucales y anorexia. En analítica de control se objetiva leucocitosis ($202,720 \times 10^3/\mu\text{L}$) y bicitopenia (plaquetas $51.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ y glóbulos rojos $1.9 \times 10^6/\mu\text{L}$). Se ingresó en la planta de hospitalización de Hematología para estudio de hemopatía aguda.

Se realizó una biopsia de médula ósea para completar su estudio e inició un tratamiento citoreductor (ciclofosfamida), cuyo objetivo es disminuir el recuento leucocitario hasta disponer de un diagnóstico claro y empezar un tratamiento específico. Se diagnosticó a la paciente de LMA con mutación FLT3.

Al paciente se le administró el esquema intensivo de quimioterapia de inducción de primera línea según PETHEMA (Programa Español de Tratamientos Hematológicos)⁶: citarabina 200 mg/m² (7 días) + daunorrubicina 60 mg/m² (3 días). El esquema 3+7 consigue respuestas completas en el 70-80% de los pacientes, por lo que se mantiene como esquema estándar⁴. Además de esquema de QT se decidió combinar con midostaurin 50 mg/12h los días 8-21 del ciclo, debido a la mutación en el gen FLT3. Midostaurin inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3.

La paciente desarrolló pancitopenia severa debido a la proliferación de la serie blanca no madura. Con respecto a la alteración de la serie blanca, un aspecto muy importante a tener en cuenta es que se debe administrar antibioticoterapia de amplio espectro y antifúngicos en profilaxis de infecciones, y en este caso fue necesario factores de estimuladores de granulocitos como tratamiento de neutropenia febril Figura 1. Además de otras medidas como uricolítics (rasburicasa), antieméticos, abundante hidratación para evitar síntomas asociados a la lisis tumoral según protocolo Programa Español Tratamiento Hematológico⁵.

Figura 1. Recuento de neutrófilos tras la administración de factor estimulador de granulocitos



La paciente hasta el momento estaba en tratamiento domiciliario con enalapril y alprazolam. Se evaluó las posibles interacciones mediante micromedex® y Uptodate interacciones®, se recomendó la sustitución del ansiolítico en el caso que lo necesitara por lorazepam por su posible interacción con antifúngicos.

La paciente toleró bien el tratamiento de inducción y mostró una recuperación en el recuento con <5% de blastos, considerando como respuesta completa. Posteriormente recibió la terapia de consolidación con citarabina 3 g/m² en combinación midostaurin.

CONCLUSIÓN

El tratamiento combinado de midostaurin con los esquemas

convencionales de quimioterapia de inducción y de consolidación ha demostrado ser eficaz, siendo una opción de tratamiento en pacientes entre 18-60 años de edad con LMA de nuevo diagnóstico que presenten mutación FLT3. Aunque existe todavía cierta incertidumbre en el subgrupo de pacientes mayores ya que el empleo de midostaurin en mayores de 60 años no ha sido estudiado. En aquellos pacientes con un estado general adecuado sin comorbilidades significativas y aptos para recibir quimioterapia el tratamiento con midostaurin podría valorarse de forma individualizada.

Aún son necesarios nuevos estudios para verificar la eficacia de midostaurin en el subgrupo de pacientes de edad superior a los 60 años, así como papel en el mantenimiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>.
2. de Lima MC, da Silva DB, Freund AP, Dacoregio JS, Costa Tel J, Costa I, Faraco D, Silva ML. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 May-Jun;92(3):283-9. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.08.008. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26850325.
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurina más quimioterapia para la leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3. *N Engl J Med*. (2017) 377(5):454-64. 10.1056/NEJMoa1614359.
4. Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107:4011-4020.
5. J. Fortún. Principal infections in the oncology patient: practical treatment. 2004. Anales Sistema Sanitario de Navarra. vol.27 supl.3 Pamplona.
6. Aztaza G, Campoy D, Ene G, Marcos P, Montesinos P, et al. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 7ª Edición. Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA). 2017. Pág: 56-57.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



Creating Possible

Durante más de 30 años, en Gilead hemos conseguido avances que parecían imposibles, dirigidos a personas con enfermedades que amenazaban su vida. Somos una compañía biofarmacéutica puntera, con productos pioneros en sus áreas y con una, cada vez más, prometedora cartera de medicamentos en investigación.

Pero nuestro compromiso aún va más allá. Innovamos con el propósito de eliminar barreras y conseguir que las personas que más lo necesitan puedan tener acceso a los avances en el cuidado de la salud. Trabajamos para conseguir un mundo mejor y más saludable para todos.



Reacción cutánea debida a remdesivir en paciente con enfermedad por SARS-CoV-2

SÁEZ-TORRES DE VICENTE M, FERRIS VILLANUEVA M, REDONDO GALÁN C, RANGEL MAYORAL JF

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Badajoz (España)

Fecha de recepción: 24/02/2021 - Fecha de aceptación: 22/03/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000015>

RESUMEN

En diciembre de 2019 se detectó por primera vez en la ciudad china de Wuhan una nueva enfermedad infecciosa con el nombre oficial de COVID-19, causada por un nuevo tipo de coronavirus denominado virus SARS-CoV-2, la infección se ha propagado rápida y extensamente por todo el mundo, por lo que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia. Al tratarse de una nueva

infección, no existe por el momento evidencia que permita recomendar un tratamiento específico, en la actualidad el único medicamento con indicación autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es el remdesivir.

A continuación presentamos el caso de una reacción adversa a remdesivir, si bien no fue grave, cabe destacar la importancia de notificar efectos adversos y más en medicamentos novedosos como este.

Palabras clave: **COVID-19, efecto adverso, remdesivir.**

Skin reaction due to remdesivir in a patient with SARS-CoV-2 disease

SUMMARY

In December 2019, a new infectious disease with the official name of COVID-19 was detected for the first time in the Chinese city of Wuhan, caused by a new type of coronavirus called SARS-

CoV-2 virus, the infection has spread rapidly and widely throughout the world, which is why on March 11, 2020, the World Health Organization declared it a pandemic. As it is a new infection, there is currently no evidence

to recommend a specific treatment, currently the only drug with an indication authorized by the European Medicines Agency (EMA) is remdesivir.

We present the case of an adverse reaction to remdesivir, although it was not serious, it is worth highlighting the importance of reporting adverse effects and more in novel drugs like this one.

Key words: **COVID-19, adverse effect, remdesivir.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el nuevo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), que se inició en Wuhan (China) en diciembre de 2019, se ha expandido en forma de pandemia global. A fecha 11 de noviembre 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había confirmado 50.810.763 de casos y 1.263.844 de defunciones en todo el mundo¹. Al tratarse de una nueva infección, no existe por el momento evidencia que permita recomendar un tratamiento específico, ya que los resultados obtenidos en distintos estudios son poco concluyentes. No obstante, existen numerosos ensayos clínicos en marcha.

En la actualidad el único medicamento con indicación autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la COVID-19 es el remdesivir². Además, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), tras estudiar los resultados del estudio RECOVERY³, ha concluido que la dexametasona es una alternativa para el tratamiento de la COVID-19⁴. Por otra parte, se

están empleando medicamentos autorizados para otras indicaciones terapéuticas, muchos de ellos en el contexto de ensayos clínicos. Las características de los pacientes con COVID-19 difieren de las de aquellos que utilizan estos fármacos para otras indicaciones, pudiendo afectar al perfil de reacciones adversas de estos.

Remdesivir es un medicamento antiviral que se desarrolló inicialmente para la enfermedad del virus del Ébola, pero que también ha demostrado actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2. Con fecha 9 de julio de 2020, la EMA emitió una autorización de comercialización condicional para remdesivir (Veklury®) para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso superior a los 40 kg) con neumonía y que requieran oxígeno suplementario. En cuanto al perfil de seguridad la reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es elevación de transaminasas (14%) y en pacientes con COVID-19 náuseas (4%)⁵.

A continuación presentamos el caso de una paciente que sufrió una erupción cutánea a causa del remdesivir.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 68 años diagnosticada de neumonía bilateral por SARS-CoV-2 con insuficiencia respiratoria tipo I. Entre sus antecedentes destacaban hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica, obesidad, tabaquismo activo, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y trastorno bipolar.

La paciente presentaba una saturación de oxígeno basal de 91%, frecuencia respiratoria 24 rpm y precisaba de oxígeno suplementario (gafas nasales a 3 lpm). En la analítica presentaba: hemograma normal, dímero D 4855 ng/ml, ferritina 141 ng/ml, proteína C reactiva 25 mg/l, LDH 350 UI/l, GOT 19 UI/l, GPT 17 UI/l y FG 90 ml/min.

A su llegada a urgencias el tratamiento fue: ceftriaxona 2g/24h iv, azitromicina 500mg/24h vo, dexametasona 6mg/12h iv, enoxaparina 40/24h sc y paracetamol 1g/8h iv, además continuó con su tratamiento crónico habitual.

El primer día de ingreso en planta se suspenden los dos antibióticos, se baja dexametasona a la dosis estándar recomendada, de 6 mg cada 24h, y se inicia tratamiento con remdesivir a la dosis aprobada en ficha técnica: 200 mg en perfusión intravenosa el primer día seguido de 100 mg hasta completar 5 días de tratamiento. Tras la 2ª administración de remdesivir la paciente presenta pequeñas lesiones eritematosas pruriginosas sobre todo distribuidas en codo, antebrazo y tórax. Por lo que se decide discontinuar la administración de remdesivir y administrar una ampolla de dexclorfeniramina 5 mg y paracetamol. Se notificó la reacción adversa a través del Sistema de Notificación y Aprendizaje para la Seguridad del Paciente (SINASP).

Tras aplicar el algoritmo de Naranjo, para el análisis de relación de causalidad del efecto adverso y la administración del fármaco, nos da una causa probable.

DISCUSIÓN

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), integrado por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS),

Figura 1. Distribución de los casos de sospechas de reacciones adversas a remdesivir por órgano o sistema notificadas



está realizando un seguimiento estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos utilizados para COVID-19. Hasta el 27 de septiembre de 2020 se han registrado en FEDRA un total de 412 casos de sospechas de reacciones adversas con tratamientos utilizados en pacientes diagnosticados de COVID-19.

Desde el inicio del seguimiento (1 de marzo de 2020) se han notificado 58 casos, 4 de ellos a partir del último informe. En 39 de los 58 casos, remdesivir figura como único fármaco sospechoso. Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (23 casos, 40%)⁶.

En cuanto a las reacciones dermatológicas solo se ha notificado 7 casos a la AEMPS, como se observa en la figura 1, aunque en la ficha técnica del medicamento aparece como posible efecto adverso.

Si bien es cierto se han descrito manifestaciones cutáneas debido al COVID-19, Carrascosa *et al.* hablan de cinco grupos principales: lesiones acrales, exantemas vesiculares, erupciones urticariales, exantemas maculopapulares y lesiones livedoides/necróticas⁷. Cuando la sospecha es medicamentosa, resulta fundamental la retirada de dicho fármaco. En el caso de nuestra paciente, tras retirar el remdesivir, se resolvieron las lesiones eritematosas; además la relación temporal entre el uso del fármaco y la clínica desarrollada en el caso descrito, parece ser muy sugestivo de una relación causal entre ambas.

La COVID-19 es una enfermedad emergente en la que, hasta el momento, no existe suficiente evidencia para recomendar un tratamiento específico, por lo que la información de seguridad de los medicamentos más utilizados en estos pacientes es muy escasa, por ello es de gran importancia obtener una mayor información y darla a conocer a la comunidad científica internacional.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
- Veklury. Authorisation details. Disponible en: «<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>» \ «authorisation-details-section».
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Nota informativa MUH 28/2020: El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19. Publicado el 18 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2020-medicamentos-uso-humano-3/el-chmp-concluye-que-la-dexametasona-es-una-alternativa-eficaz-para-el-tratamiento-de-la-covid-19/>.
- Ficha técnica Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión.
- Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 (Publicado el 22 de enero de 2021).
- Carrascosa JM, et al. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). Actas Dermosifiliogr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.002>.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Tratamiento de la eritrodisestesia palmoplantar con una fórmula magistral de urea 20% + triamcinolona acetónido 0,2% + lidocaína 2%

GONZÁLEZ FREIRE L^{1,2}, BOULLOSA LALE S¹, DÁVILA POUSA MC¹, CRESPO-DIZ C^{1,2}

1 Servicio de Farmacia

2 Instituto de Investigación Sanitaria Galicia-Sur. Fundación Biomédica Galicia Sur

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (España)

Fecha de recepción: 31/01/2021 - Fecha de aceptación: 19/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699714X20220003000016>

RESUMEN

La eritrodisestesia palmoplantar es una reacción adversa cutánea secundaria al tratamiento quimioterápico y relativamente frecuente. Cursa con enrojecimiento, hinchazón, ardor y sensibilidad; en los casos más graves produce descamación de la piel, ampollas y dolor intenso afectando a la deambulación y calidad de vida de los pacientes.

Se presenta el caso de una mujer a tratamiento con capecitabina que en el tercer ciclo de tratamiento presenta eritrodisestesia palmoplantar con empeoramiento en el octavo ciclo. El Servicio de Dermatología solicita al Servicio de Farmacia la elaboración de una crema de alantoína 6%. Desde el Servicio de Farmacia se propone la adición de un corticoide por sus propiedades inflamatorias y un anestésico para alivio del dolor. A

los 7 días de inicio de tratamiento la paciente describe una leve mejoría, pero continúa con descamación en los pies; por lo que el Servicio de Farmacia propone cambio de alantoína por urea e incorporar un corticoide más potente. Se mantiene la lidocaína y se cambia la base de O/W a W/O para favorecer la penetración de los fármacos en la zona palmar y plantar.

La composición final de la fórmula magistral es (100 g): urea 20 g, lidocaína 2 g, acetónido de triamcinolona 0,2 g, glicerina 3 g, alantoína 1 g, aceite de argán 5 g, vaselina filante 9 g, agua conservante 35 ml y base de absorción PR W/O 25 g.

Tras 45 días de tratamiento con la fórmula propuesta, la paciente presenta muy buena evolución y mejoría desde el punto de vista sintomático. Además, ha mejorado notablemente la deambulación haciendo vida normal.

Palabras clave: **Capecitabina, eritrodisestesia palmoplantar, reacción adversa, tratamiento, fórmula magistral, triamcinolona acetónido, alantoína, urea, lidocaína.**

Treatment of palmoplantar erythrodysesthesia with a compounding of urea 20% + triamcinolone acetone 0.2% + lidocaine 2%

SUMMARY

Palmoplantar erythrodysesthesia is a relatively frequent adverse cutaneous reaction secondary to chemotherapy treatment. It produces redness, swelling, burning and sensitivity. In the most severe cases it produces skin desquamation, blisters and intense pain affecting patients' ambulation and quality of life. We present the case of a woman on a capecitabine treatment who during the third cycle of treatment presents palmoplantar erythrodysesthesia, worsening

during the eighth cycle. The Dermatology Department requested the Pharmacy Department the elaboration of a 6% allantoin cream. The Pharmacy Department proposes the addition of a corticosteroid, due to its anti-inflammatory properties, and the addition of an anesthetic for pain relief. 7 days after having started the treatment, the patient describes a slight improvement, but she still presents feet desquamation. Therefore, the Pharmacy Department proposed changing allantoin for urea

and introducing a stronger corticosteroid. Lidocaine is maintained and the base is changed from O/W to W/O to favor the penetration of the drugs in the palmar and plantar areas.

The final composition of the compounding is (100 g): urea 20 g, lidocaine 2 g, triamcinolone acetone 0.2 g, glycerin 3 g, allantoin 1 g, argan oil 5 g, stringy vaseline 9 g, preservative water 35 mL and PR W/O absorption base 25 g.

After 45 days of treatment with the proposed compounding, the patient shows a very good evolution and improvement from the symptomatic point of view. Moreover, she has significantly improved the ambulation and can return to normal life.

Key words: **Capecitabine, hand-foot syndrome, adverse effects, treatment, drug compounding, triamcinolone acetone, allantoin, urea, lidocaine.**

INTRODUCCIÓN

La eritrodisestesia palmoplantar (EPP), también conocida como síndrome mano pie, es una reacción adversa (RA) cutánea, relativamente frecuente, relacionada con algunos agentes quimioterápicos y terapias dirigidas.

La EPP aparece durante las primeras seis semanas con terapias dirigidas, mientras que con los medicamentos quimioterápicos aparece al cabo de 2 meses. La EPP es dosis dependiente y es más frecuente en mujeres, edad avanzada o compromiso vascular periférico¹.

El mecanismo patogénico que lo produce se desconoce. Se cree que se debe a una reacción de inflamación local, desencadenada por la acumulación de metabolitos antineoplásicos excretados por vía ecrina, o extravasación microcapilar de las palmas y plantas depositados en el estrato córneo, que causan una reacción citotóxica directa mediada por la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Otros factores implicados son las fluctuaciones en la temperatura de las extremidades distales, los puntos de mayor presión, la proliferación celular acelerada o la hiperhidrosis².

La EPP puede afectar a las palmas de las manos, plantas de los pies o ambas. Se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón, cosquilleo o ardor, sensibilidad al tacto y tirantez de la piel. En los casos más graves cursa con agrietamiento de la piel o descamación, ampollas o úlceras, dolor intenso y dificultad para caminar o usar las manos³. Aunque el EPP no pone en peligro la vida y rara vez conduce a la hospitalización puede alterar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Existen tres grados de EPP en función de los síntomas clínicos y sus consecuencias funcionales sobre las actividades de la vida diaria (AVD) (tabla 1)².

En los casos leves-moderados se requiere tratamiento sintomático con emolientes como la urea, corticoides tópicos, medidas de soporte físico y en los hábitos de higiene y vestimenta. También se han descrito la utilización de anestésicos locales por vía tópica para el tratamiento del dolor y analgésicos por vía oral. En los casos más severos se describe el uso de vitamina E, inhibidores de la COX-2 y corticoides sistémicos e incluso la disminución de dosis o supresión del tratamiento citostático².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 59 años que tras 7 años del diagnóstico de cáncer de mama inicia tratamiento con capecitabina a dosis de 1500mg/12horas días 1-14 de cada ciclo de 21 días. En los primeros ciclos presenta buena tolerancia a capecitabina sin diarrea ni EPP.

Durante el tercer ciclo presenta EPP grado 2 con afectación en las zonas palmar y plantar, por lo que se disminuye la dosis de capecitabina a 1500mg-1000mg/12horas y comienza tratamiento con emolientes (urea 30%) y corticoterapia (de-

flazacort 30mg/24 horas). En ciclos sucesivos presenta mejoría de la EPP (grado 1), por lo que se mantiene la dosis reducida de capecitabina y el mismo tratamiento para la EPP.

En el ciclo 8 presenta empeoramiento de la EPP a grado 3 con una descamación muy marcada en las plantas de los pies e intenso dolor en la deambulación lo que obliga a la paciente a mantenerse prácticamente confinada en su domicilio. La zona palmar no presenta descamación, pero sí dolor y parestesias.

El empeoramiento del estado deriva en interconsulta con el Servicio de Dermatología que suspende la corticoterapia sistémica y solicita al Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) la elaboración de una fórmula magistral (FM) de alantoína 6%.

Puesto que la paciente presenta un cuadro de EPP grado 3, desde el SFH se propone la asociación de un corticoide, hidrocortisona 2%, por sus propiedades antiinflamatorias, y lidocaína 2% para alivio del dolor, en una crema base O/W.

Tras 7 días de tratamiento con la FM propuesta, la paciente describe una leve mejoría en el dolor, pero continúa la descamación en los pies. Ante esta situación, desde el SFH se propone el cambio de alantoína 6% por urea 20% para suprimir la descamación y la incorporación de un corticoide más potente, triamcinolona acetónido 0,2%. Se mantiene la lidocaína 2%. Se cambia la base de O/W a W/O, para favorecer la penetración de los fármacos, puesto que, la zona plantar está más queratinizada y más afectada que las palmas de las manos, y se incluye además vaselina filante, aceite de argán y alantoína 1% (tabla 2).

Tras 45 días de tratamiento tópico con la FM propuesta por el SFH, la paciente presenta muy buena evolución y gran mejoría desde el punto de vista sintomático. En las plantas de los pies, presenta eritema leve, aunque bien delimitado y muy discreta descamación con fisuras prácticamente epitelizadas. Además, mejora notablemente la deambulación haciendo una vida prácticamente normal.

DISCUSIÓN

Las RA de medicamentos cobran una especial relevancia en los tratamientos quimioterápicos puesto que en algunas ocasiones conlleva a una reducción de dosis y/o suspensión del tratamiento.

La EPP es una reacción tóxica cutánea secundaria al tratamiento con agentes quimioterápicos. Las lesiones son especialmente pronunciadas sobre los puntos de presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies y el grado de afectación puede ser muy variable desde síntomas leves generando entumecimiento, parestesias, hormigueo, hinchazón o eritema, a cuadros mucho más severos con descamación, ulceración, ampollas y dolor intenso que pueden comprometer la continuación del tratamiento citostático y mermar la calidad de vida de los pacientes que la padecen^{1,2}.

Tabla 1. Grados de EPP

	Síntomas	Efectos funcionales
Grado 1	Entumecimiento, parestesias, hormigueo, hinchazón o eritema	No afectan a las AVD
Grado 2	Eritema doloroso con hinchazón	Afectan a AVD
Grado 3	Descamación, ulceración, ampollas, dolor intenso	Incapacidad para realizar AVD

EPP: eritrodisestesia palmoplantar; AVD: actividades vida diaria.

Hasta la fecha no existe un tratamiento sintomático efectivo y protocolizado, las referencias bibliográficas describen la utilización de forma genérica de emolientes, corticoides y anestésicos locales por vía tópica y terapia de soporte por vía oral en los casos más graves. Hay que destacar la gran variabilidad interindividual y la necesidad de realizar un enfoque del tratamiento de forma individualizada dependiendo del grado de afectación y teniendo en cuenta la gravedad de las lesiones¹⁻³.

Se presenta el caso de una mujer de 59 años diagnosticada de cáncer de mama que inicia tratamiento con capecitabina a dosis plenas con buena tolerancia y sin toxicidad. En el tercer ciclo presenta EPP grado 2, por lo que se reduce la dosis de capecitabina y se inicia tratamiento con emolientes y corticoides sistémicos.

Sin embargo, la EPP empeora con intenso dolor plantar impidiendo una adecuada deambulación de la paciente, por lo que el Servicio de Dermatología solicita al SFH la elaboración de una FM de alantoína 6%. Dicha formulación se utiliza en pacientes con epidermolisis bullosa en la que se ha descrito evidencia en la mejora y cicatrización de las lesiones en esta patología⁴.

Desde el SFH, tras consultar varias fuentes bibliográficas, se propone la adición de hidrocortisona para disminuir la inflamación y el eritema y lidocaína para alivio del dolor⁵.

A pesar de iniciar el tratamiento con la FM solicitada, la paciente continúa con descamación en los pies, por lo que se propone una modificación de la FM para garantizar una mayor penetración e hidratación de la zona plantar (crema base W/O), aportando un agente queratolítico para disminuir la descamación (urea 20%), aumentando la potencia del corticoide (triamcinolona acetónido 0,2%), y manteniendo el anestésico local para alivio del dolor (lidocaína 2%). Además, se asocia, de nuevo, alantoína, a concentraciones más bajas, por sus propiedades antimicrobianas, cicatrizantes y reparadoras⁵.

La paciente continuó con la nueva formulación y presentó muy buena evolución desde el punto de vista sintomático con disminución del dolor, del enrojecimiento y la descamación mejorando la movilidad de forma significativa.

Tabla 2. Composición final de la FM

Componente	Cantidad para 100 g
Urea	20 g
Lidocaína ClH	2 g
Acetónido de triamcinolona	0,2 g
Base de absorción PR W/O	25 g
Glicerina	3 g
Alantoína	1 g
Aceite argán	5 g
Agua conservante	35 mL
Vaselina filante	9 g

g: gramos; ClH: clorhidrato; mL: mililitros.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Squeff M, et al. Eritrodiseestesia o síndrome mano pie. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Arch Argent Dermatol. 2016;66(6):169-72. [Acceso: 02/04/2018]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/916632/169squeff-eritrodiseestesia.pdf>.
2. Reyes Herrera A, et al. Eritrodiseestesia palmoplantar por capecitabina, en una mujer con cáncer de mama. Dermatol Rev Mex. 2012;56(1):71-3. [Acceso: 02/04/2018]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121k.pdf>.
3. Junta editorial de cáncer-net. Síndrome mano-pie o Eritrodiseestesia palmoplantar [www.cancer.net]. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 21 de junio 2012 [Acceso 19/04/2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/efectos-secundarios/s%C3%adndrome-mano-pie-o-eritrodiseestesia-palmoplantar>.
4. Committee for orphan medicinal products. Allantoin for the treatment of epidermolysis bullosa [www.ema.europa.eu]. Reino Unido; 21 de mayo 2014 [3 de marzo 2015; 19 de abril 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/03/MC500163581.pdf.
5. Umberto P y Llambí F. La formulación en la dermatología del 2010. Acofarma.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Solución de St Marks como alternativa al manejo de la hiponatremia en la fístula ileal

CANTO-MANGANA J¹, RUBIO-CALVO D², AZNAR-GARCÍA M³, AGUILAR-MARTÍNEZ MM⁴

1 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGCI Farmacia

2 Farmacéutico Interno Residente Farmacia Hospitalaria. UGCI Farmacia

3 Farmacéutica Interna Residente Farmacia Hospitalaria. UGCI Farmacia

4 Cirujana. AGC Cirugía

Hospital de Poniente. Almería (España)

Fecha de recepción: 17/02/2021 - Fecha de aceptación: 09/03/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000017>

RESUMEN

Las fístulas, especialmente las de alto débito, frecuentemente precisan hidratación y reposición electrolítica agresiva, destacando las pérdidas de sodio como principal complicación hidroelectrolítica.

Varón de 53 años intervenido en julio de 2017 y que en noviembre 2018 ingresó para reconstrucción del tránsito intestinal. Tras varias intervenciones quirúrgicas apareció una fístula pioestercoracea de alto débito a nivel de íleo. El manejo de la fístula fue conservador con nutrición parenteral total individualizada lográndose balance hidroelectrolítico óptimo. Posteriormente el paciente perdió tanto el acceso venoso central como los periféricos, siendo imposible la canalización de una vía periférica

en varios días. Durante este periodo el paciente desarrolló una hiponatremia severa que desde el servicio de Farmacia fue abordada por la vía oral con una solución de hidratación específica, como la solución de St Marks, que se caracteriza por su alto contenido en sodio y bajo en potasio para evitar hiperpotasemias que pueden dar lugar en estos pacientes. Con el tratamiento instaurado se logró recuperar las cifras de natremia evitando complicaciones neurológicas hasta que finalmente se canalizó una vía periférica. En nuestro paciente esta solución resultó ser efectiva logrando remontar drásticamente las cifras de natremia cercana a valores normales. Así pues, la solución de St Marks puede ser una alternativa a la vía intravenosa cuando no esté disponible o ser incluso complementaria a ésta.

Palabras clave: **St Marks, hiponatremia, fístula.**

St Marks solution as an alternative to the management of hyponatremia in ileal fistula

SUMMARY

Fistulas, especially those with high output, frequently require hydration and aggressive electrolyte replacement, highlighting sodium losses as the main hydroelectrolytic complication.

53-year-old man who underwent surgery in July 2017 and who was admitted in November 2018 for intestinal transit reconstruction. After several surgical interventions, a high-output piosterocoraceous fistula appeared at

the ileus level. Management of the fistula was conservative with individualized total parenteral nutrition, achieving optimal fluid and electrolyte balance. Subsequently, the patient lost both the central and peripheral venous access, being several days without vascular access. During this period, the patient developed severe hyponatremia that the Pharmacy service treated orally with a specific hydration solution, St Marks's solution, which is characteri-

zed by its high sodium and low potassium content to avoid hyperkalemias that can give rise in these patients. With the established treatment, it was possible to recover the levels of natraemia avoiding neurological complications until finally peripheral venous catheterization was placed. In our patient, this solution turned out to be effective, managing to drastically raise the levels of natraemia close to normal values. Thus, the St Marks solution can be an alternative to the intravenous access when it is not available or even be complementary to it.

Key words: **St Marks, hyponatremia, fistula.**

INTRODUCCIÓN

Las fístulas enterocutáneas son una comunicación patológica entre el tracto gastrointestinal, principalmente intestino delgado y la piel. Más de dos tercios de las fístulas enterocutáneas son de origen iatrogénico¹. Estas fístulas suelen cursar con pérdidas de fluidos gastrointestinales pudiendo causar irritación de la piel, pérdida de líquidos, electrolitos, desnutrición e infección. Las fístulas, especialmente las de alto débito, frecuentemente precisan hidratación y reposición electrolítica agresiva, destacando las pérdidas de sodio como principal complicación hidroelectrolítica, especialmente en las fístulas de localización ileal²⁻⁴. Esta reposición se lleva a cabo mediante la infusión intravenosa de sueroterapia requiriendo muchos de estos pacientes incluso soporte nutricional intravenoso²⁻⁴. A continuación, presentamos un caso de una fístula ileal de alto débito, en la cual se manejó la reposición hidroelectrolítica por vía oral como alternativa a la imposibilidad de acceso venoso con una solución hipertónica hidroelectrolítica sin potasio, solución de St Marks.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

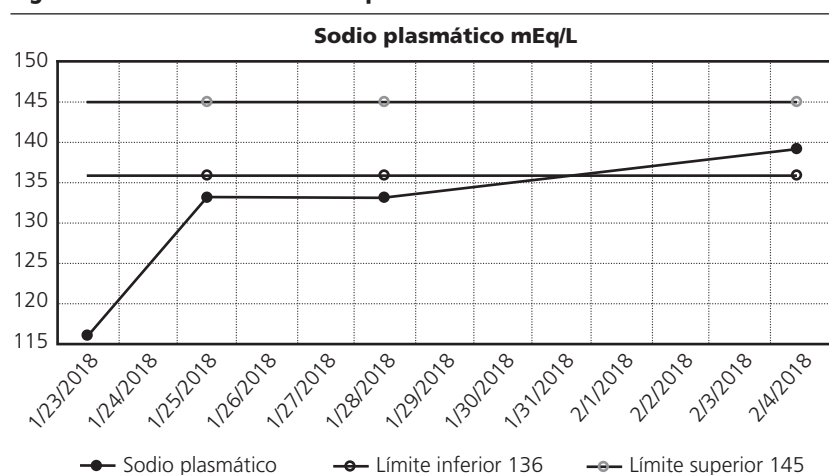
Varón de 53 años sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes personales de interés, intervenido en julio de 2017 por obstrucción intestinal y absceso en pared abdominal del flanco izquierdo secundario a diverticulitis de sigma perforada y tumoración neoplásica. Se realizó una sigmoidectomía con resección de 3 asas intestinales con anastomosis L-L mecánicas precisando ingreso prolongado (28 días) en Unidad de Cuidados Intensivos en el postoperatorio inmediato, debido a dehiscencia de sutura que evolucionó a peritonitis fecaloidea. Durante el ingreso precisó reintervención realizándose colostomía de protección e injerto cutáneo de la pared abdominal, siendo alta domiciliaria en octubre 2017. En noviembre 2018 ingresó para reconstrucción del tránsito intestinal llevándose a cabo una exeresis de íleon terminal-ciego con anastomosis T-L mecánica ileocólica sobre colon ascendente. Además, se realizó exeresis de fístula mucosa de colon con anastomosis T-T mecánica colorectal. En la misma intervención se observó gran defecto en la pared abdominal que no se consiguió reparar optándose por cierre con 3 mallas de propileno. Al décimo día de la intervención se estableció una fístula pioestercoreacea localizada en íleon proximal, indicándose dieta absoluta e inicio de nutrición parenteral total. Ante los hallazgos en las pruebas por imagen sugerentes de colección en intestino delgado se decidió volver a intervenir quirúrgicamente. La evolución tras la reintervención fue tórpida, destacando infección del lecho quirúrgico y aumento progresivo del débito de la fístula. Nutricionalmente el paciente presentó un estado hipercatabólico con pérdida ponderal importante y abundante débito por la fístula (>500 ml/día) que debido a los antecedentes del paciente se decidió tratar de manera conservadora con somatostatina y octeotride. El tratamiento farmacológico fue efectivo y se progresó a dieta oral de absorción alta, que fue bien tolerada, continuando con aportes parenterales. Se consiguió una mejoría progresiva del estado general lo que permitió optimizar la terapia nutricional, sin embargo, el débito de la fístula

continuó siendo abundante (>700 ml/día) y requirió tutorización externa con sonda Foley. Días después se retiró catéter venoso central por bacteriemia asociada al mismo, no pudiéndose realizar recambio. Así pues, la fluidoterapia, reposición de iones y la nutrición se realizó por vía venosa periférica que tras 7 días tuvo que retirarse por flebitis. Ante la imposibilidad de aportes de fluidos y electrolitos vía intravenosa, el paciente comenzó con signos de deshidratación e hiponatremia (116 mEq/L) secundaria a la fístula de alto débito, llegando hasta 1.100 ml/día. Se inició reposición hidroelectrolítica con solución de St Marks vía oral de 2-3 litros al día el 23 de enero 2019. Durante 3 días el único aporte hidroelectrolítico fue la solución de St Marks recuperándose los niveles de sodio desde 116 mEq/L a 133 mEq/L (figura 1), a pesar del aumento del débito de la fístula. Posteriormente se pudo canalizar vía venosa periférica iniciando soporte hidroelectrolítico intravenoso. El paciente evolucionó favorablemente realizándose finalmente un cierre de la fístula con anastomosis L-L a nivel ileal con fijación de malla y cierre total.

DISCUSIÓN

Las fístulas de origen ileal suelen cursar inicialmente con grandes pérdidas de agua y electrolitos^{1,4}. Entre estos últimos destacan las pérdidas de sodio que pueden ser cuantiosas debido a que su principal sitio de absorción se localiza en íleo junto al gradiente osmótico creado por las pérdidas de fluidos⁴. En nuestro caso esta pérdida fue equilibrada con aporte hidroelectrolítico intravenoso que tras su cese desencadenó una hiponatremia severa sintomática. La solución de St Marks es una fórmula de hidratación oral (FHO) ampliamente usada en Reino Unido para el manejo de las fístulas de alto débito, así como del síndrome de intestino corto⁵. Esta fórmula es una modificación de la FHO de la OMS, aportando 90 mmol/L de sodio, pero sin embargo está exenta de potasio debido al riesgo de hiperpotasemia en estos pacientes. La solución originariamente se introdujo en Saint Marks Hospital de Londres y se extendió al resto de hospitales británicos, así como en otros países anglosajones. Su preparación es simple (tabla 1), muy económica y a diferencia de otras soluciones comerciales es hipertónica siendo su contenido en glucosa muy bajo⁵. En nuestro paciente esta solución resultó ser efectiva logrando remontar drásticamente las cifras de natremia cercana a valores normales. Así pues, la solución de St Marks puede ser una alternativa a la vía intravenosa cuando no esté disponible o ser incluso complementaria a ésta.

Figura 1. Concentración de sodio plasmático



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gribovskaja-Rupp I, Melton GB. Enterocutaneous Fistula: Proven Strategies and Updates Clin Colon Rectal Surg. 2016 Jun; 29(2):130-137.
2. Adaba F, Vaizey CJ, Warusavitarne J. Management of Intestinal Failure: The High-Output Enterostomy and Enterocutaneous Fistula. Clin Colon Rectal Surg. 2017 Jul;30(3):215-222. doi: 10.1055/s-0037-1598163. Epub 2017 May 22. PMID: 28684940; PMCID: PMC5498185.
3. Schechter WP. Management of enterocutaneous fistulas. Surg Clin North Am. 2011 Jun;91(3):481-91. doi: 10.1016/j.suc.2011.02.004. PMID: 21621692.
4. Arebi N, Forbes A. High-output fistula. Clin Colon Rectal Surg. 2004 May;17(2):89-98. doi: 10.1055/s-2004-828655. PMID: 20011253; PMCID: PMC2780049.
5. UK Medicines Information pharmacists for NHS healthcare professionals. What is St Mark's Electrolyte Mix (solution)? Publicado en Febrero 2.012. Consultado el 28 Noviembre 2.020. Disponible en: <https://www.surreyandussex.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/UKMiSt.Marks-Electrolyte-Mix.pdf>.

Tabla 1. Composición solución St Marks⁵

Composición de la solución de Saint Marks	
Agua	1.000 ml
Glucosa	20 g
Bicarbonato sódico o citrato sódico	2,5 g
Cloruro sódico	3,5 g



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Abordaje terapéutico de la enfermedad de Crohn en embarazo y obesidad

BRICEÑO CASADO MP¹, GIL-SIERRA MD²

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife. Las Palmas (España)

Fecha de recepción: 24/03/2021 - Fecha de aceptación: 21/04/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000018>

RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, en forma de brotes y recaídas. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de interleukinas IL-12/23 autorizado para el tratamiento de la EC moderada/grave. Existe un número cada vez mayor de pacientes obesos con EII, que se asocia con peor respuesta al tratamiento biológico, mayor riesgo de recaídas y complejidad en el tratamiento quirúrgico. La cirugía bariátrica, tratamiento eficaz de la obesidad grave que mejora las comorbilidades asociadas, se relaciona con un riesgo elevado en pacientes con EII. El tratamiento de la EII en

embarazadas también supone un desafío, que requiere un enfoque multidisciplinar y un control óptimo de la enfermedad tanto antes como durante el embarazo. La ficha técnica de ustekinumab describe datos insuficientes de seguridad durante el embarazo y recomienda evitar su utilización. Este caso clínico aborda el tratamiento de la EC en una paciente obesa y embarazada, dos situaciones especiales en las que el balance beneficio-riesgo resulta fundamental en la toma de decisiones terapéuticas y respecto a las que hace falta un mayor desarrollo de evidencia científica. De los tratamientos biológicos recibidos por la paciente, ustekinumab consiguió mejor respuesta y control de los síntomas de forma segura.

Palabras clave: **Enfermedad de Crohn, embarazo, obesidad, ustekinumab.**

Therapeutic management of Crohn's disease in pregnancy and obesity

SUMMARY

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) that affects any part of gastrointestinal tract, in the form of acute events and relapses. Ustekinumab is an interleukin IL-12/23 inhibitor monoclonal antibody authorised for the treatment of moderate-severe CD. There is an increasing number of obese patients with IBD, which is associated with worse res-

ponse to biologic therapy, increased risk of relapse and complexity of surgical treatment. Bariatric surgery –an effective treatment for severe obesity that improves associated comorbidities– is related with high risk in patients with IBD. Treatment of IBD in pregnant women is also a challenge, requiring a multidisciplinary management and optimal disease management both before and

during pregnancy. The label for ustekinumab describes insufficient data of safety during pregnancy and recommends to avoid its use. This case describes the treatment of CD in an obese and pregnant patient, two special situations in which the benefit-risk balance is essential in therapeutic decision-making and for which further development of scientific evidence is needed. About biologic treatments received by the patient, ustekinumab safely achieved better response and symptom control.

Key words: **Crohn's disease, pregnancy, obesity, ustekinumab.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal en forma de brotes y recaídas, teniendo el sistema inmunitario un papel clave¹. Los síntomas más comunes son: diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y urgencia defecatoria. Para su tratamiento se utilizan 5-aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores. Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales para pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional. Recientemente, ustekinumab –inhibidor de interleukinas IL-12/23– ha recibido aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para tratar la EC mode-

rada-grave². La cirugía puede ser necesaria en pacientes refractarios al tratamiento farmacológico o con complicaciones, como estenosis fibróticas y fistulas¹.

Existe un número cada vez mayor de pacientes obesos con EII³. La obesidad se asocia a mayor dificultad para alcanzar remisión, mayor riesgo de recaída y complejidad en el tratamiento quirúrgico. También se asocia con respuesta inferior a tratamientos biológicos, debido a las alteraciones farmacocinéticas e inflamación crónica mediada por la obesidad⁴. La cirugía bariátrica, tratamiento eficaz de la obesidad grave que mejora las comorbilidades asociadas, se relaciona con riesgo elevado en pacientes con EII⁵.

El tratamiento de la EI en embarazadas también supone un desafío, ya que requiere un enfoque multidisciplinar y un control óptimo de la enfermedad tanto antes como durante el embarazo. Muchos tratamientos para la EI, excepto algunos como metotrexato, se consideran seguros durante la concepción, embarazo y lactancia^{4,6}. La ficha técnica de ustekinumab describe datos insuficientes de seguridad durante el embarazo y recomienda evitar su utilización⁷. No obstante, existen casos que describen su uso seguro en embarazadas con mantenimiento de la remisión de la EC⁸.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 41 años diagnosticada en 2003 de EC. Principales antecedentes personales: obesidad, asma y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) severo. Inicialmente tratada con mesalazina y corticoides, presentando intolerancia e ineficacia. Posteriormente se asoció azatioprina sin resultados óptimos, por lo que en 2008 se inició infliximab con buena respuesta inicial.

En 2010 la paciente quedó embarazada, y suspendió todo el tratamiento. Tras el parto se reanudó de nuevo, presentando reacción alérgica a infliximab que obligó a su suspensión, iniciando adalimumab y manteniendo azatioprina. La respuesta inicial fue modesta, presentando numerosas deposiciones líquidas sanguinolentas y dolor abdominal, por lo que 6 meses después se intensificó a administración semanal. Esta intensificación se mantuvo durante 23 meses, con desescalada de dosis posterior, consiguiéndose una respuesta moderada. Progresivamente, se observó aumento de calprotectina y empeoramiento de la sintomatología intestinal, con 4 visitas a Urgencias e ingreso hospitalario. Se decide nuevamente intensificar adalimumab a pauta semanal, observándose mejoría parcial, pero con posterior pérdida de respuesta.

Se cambió entonces el tratamiento biológico a ustekinumab, manteniéndose la azatioprina. Se observó mejoría significativa de la sintomatología en cuanto al número de deposiciones, continencia, dolor abdominal, y reducción de valores de calprotectina. Transcurridos 8 meses del inicio de ustekinumab, la paciente notificó encontrarse en gestación de 6 semanas. Tanto por la EC como por la obesidad, su embarazo se consideró de alto riesgo. Tras valoración conjunta por los Servicios de Digestivo, Ginecología y Farmacia de los riesgos y beneficios, consensuándolo con la paciente, se decidió suspender temporalmente ustekinumab, manteniéndose azatioprina y añadiendo prednisona. El parto se produjo sin complicaciones, dando a luz a un niño sano. Debido al empeoramiento progresivo de la sintomatología intestinal durante el embarazo se decidió reiniciar ustekinumab tras el parto, lo que conllevó una clara mejoría clínica.

Paralelamente la paciente también estaba en seguimiento por Servicio de Neumología debido al asma y SAHS severo diagnosticados. Se le indicó la necesidad de pérdida de peso y recomendación de realización de cirugía bariátrica, que en principio fue desestimada por la paciente.

DISCUSIÓN

Este caso clínico presenta el abordaje terapéutico de la EC en una paciente obesa, embarazada en dos ocasiones. En el primer embarazo, se suspendió tanto el tratamiento biológico como el inmunosupresor, mientras que en el segundo solo se interrumpió ustekinumab en la sexta semana de gestación. En ambos casos el resultado fue un embarazo a término sin complicaciones. El tratamiento de la EC en embarazadas requiere un abordaje multidisciplinar para conseguir un control óptimo de la enfermedad durante todo el proceso. También deben con-

siderarse el alto riesgo de recaída de la EI y consecuencias para el feto, como bajo peso o parto prematuro, así como el mayor riesgo de hemorragia pre-parto, desprendimiento de placenta y cesárea⁴. La mayoría de tratamientos biológicos, incluido ustekinumab, se clasifican en la categoría B de la FDA, y la ficha técnica recomienda evitar su utilización⁷. Sin embargo existen pocos estudios sobre su seguridad en el embarazo. No obstante, algunos casos clínicos reflejan un uso seguro de ustekinumab perinatal, sin aparentes consecuencias negativas para el neonato⁸. Serían necesarios nuevos estudios que aporten más información al respecto.

Asimismo, la obesidad de nuestra paciente supone mayor riesgo para el embarazo y una complicación para su EC, ya que se asocia a mayor dificultad para alcanzar la remisión clínica y mayor riesgo de recaída. La obesidad se relaciona con respuesta inferior a tratamientos biológicos, especialmente anti-TNF-alfa⁹. Esto pudo observarse en nuestro caso, ya que la paciente presentó numerosas recaídas a pesar del tratamiento con adalimumab, siendo necesaria la intensificación y posterior cambio a ustekinumab. Aunque la cirugía bariátrica se considera un tratamiento eficaz para la obesidad grave, puede suponer mayor riesgo en pacientes con EI⁵. Otros estudios afirman que es relativamente segura, y debe realizarse para reducir las comorbilidades¹⁰. Por ello, serían necesarios más estudios confirmatorios. De nuevo el balance beneficio-riesgo resulta fundamental en la toma de decisiones. En este caso, a la paciente se le propuso dicha cirugía para mejorar las comorbilidades respiratorias, si bien no llegó a realizarse hasta el momento de elaboración de este artículo.

De los tratamientos recibidos por la paciente, ustekinumab consiguió mejor respuesta y control de los síntomas. A pesar de ser interrumpido durante el periodo de gestación, pudo reintroducirse posteriormente sin complicaciones, manteniéndose la mejoría clínica conseguida inicialmente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641-57.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn. 2017 [consultado 18/09/2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamento-s/usoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ustekinumab-Stelara-E-Crohn.pdf?x18703>.
- Sicilia B, Vicente R, Gomollón F. Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:135-45.
- Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of inflammatory bowel diseases in special populations: obese, old, or obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1367-80.
- Garg R, Mohan BP, Ponnada S, Singh A, Aminian A, Regueiro M, et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2020;30(10):3872-3883.
- Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20)31281-7.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica Stelara 130 mg concentrado para solución para perfusión. 2020 [consultado 18/09/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/108494004/FT_108494004.pdf.
- Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, Casterá E, Martín S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):234-6.
- Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183.
- Aziz M, Haghbin H, Sharma S, Fatima R, Ishtiaq R, Chandan S, et al. Safety of bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Obes*. 2020. 10(6):e12405.



LO DESCONOCIDO ES NUESTRA ZONA DE CONFORT.

Nuestra mentalidad nos lleva a investigar en áreas inexploradas. Cuestionamos los límites de lo que consideramos que es posible, con el objetivo de descubrir nuevos tratamientos para enfermedades crónicas y con ello mejorar la vida de los pacientes.

We discover. We dare. We care.
Conócenos en glpg.es

Galápagos
Pioneering for patients

Uso *off label* de la terapia anti-interleukina 23 en hidradenitis supurativa refractaria

MARTÍNEZ ITURRIAGA S

Facultativo Especialista Área en Farmacia Hospitalaria. Hospital García Orcoyen (Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea), Estella, Navarra (España)

Fecha de recepción: 24/01/2021 - Fecha de aceptación: 11/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000019>

Señor Director:

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por autoinflamación que produce abscesos, nódulos, fistulas y cicatrización en las áreas afectadas. Es conocida como una de las enfermedades más restrictivas de la vida en dermatología con efectos altamente negativos con respecto al Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)¹.

Las estrategias para el manejo de la HS pueden ser: tratamiento local (para formas leves) donde se emplean antibióticos como la clindamicina tópica al 1% u otros fármacos como la dapsona, corticoides intralesionales, tratamiento quirúrgico de las lesiones, o el tratamiento sistémico (para lesiones moderadas-graves) donde el papel de las bacterias en la patogénesis no parece estar aún claro. En cuanto al tratamiento de la HS con **anticuerpos monoclonales**, se han publicado multitud de trabajos en los últimos años, sin embargo, únicamente adalimumab está autorizado en España para el tratamiento de HS. Pese a esto, las respuestas con adalimumab a la HS no alcanzan tasas superiores al 52-57%².

Los estudios recientes sobre mecanismos inflamatorios involucrados en la HS, sugieren un papel clave en la patogénesis y posterior aplicabilidad de la terapia en el tratamiento. Schlapbach y col.³ investigaron que la IL-17 y la IL-23 desempeñan un papel central en la regulación de las células Th17 y se expresaron en gran medida en lesiones de HS. Liu y cols. manifiestan que el eje IL-23 / IL-17 es una vía importante para la terapia dirigida para enfermedades inflamatorias. La evidencia emergente de los ensayos clínicos ha demostrado que los anticuerpos monoclonales contra IL-23, IL-17 son eficaces en el tratamiento de pacientes con psoriasis, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, pitiriasis rubra pilaris, pénfigo y esclerosis sistémica⁴. Este hecho, abre una vía para el uso fuera de indicación de moléculas actualmente comercializadas en las formas más graves de HS, que no responden a anti-TNF, IL-12/23 o IL-17.

Aunque existe experiencia en el empleo de ustekinumab (anti IL-12/23) o secukinumab (anti IL-17) para formas refractarias a anti-TNF donde hay ensayos clínicos en marcha investigando diferentes pautas posológicas⁵, a raíz de la reciente comercialización en España de moléculas anti **IL-23** (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab) para tratar la psoriasis surge la necesidad de conocer la eficacia de estas en los casos más graves de HS en los que las terapias anteriores también fallan.

En la bibliografía reportada por la búsqueda guselkumab, tildrakizumab, risankizumab en combinación con hidradenitis supurativa se obtienen resultados de series de casos, sobre todo para el uso de guselkumab, que resulta muy ventajoso en el caso de enfermedades concomitantes como Crohn y psoriasis donde la vía IL-23 parece tener mayor influencia⁶. Asimismo, estudios reportan tasas del 63% de mejoría y un 20% de inactivación de la HS⁷. Los datos de eficacia se evalúan mediante el sistema de puntuación internacional de hidradenitis supurativa (IHS4), escala analógica visual (EVA) para el dolor y las puntuaciones del DLQI antes del tratamiento y 2-3 meses después de la inducción⁸. Las dosis empleadas son las mismas que en psoriasis. Podría sugerirse que, de la misma manera, que adalimumab en HS se emplea en pautas semanales, guselkumab podría resultar más ventajoso acortando las administraciones (mantenimiento cada 4 semanas)⁹.

Tildrakizumab y risankizumab, de más reciente comercialización que guselkumab, reportan casos aislados en la bibliografía. Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con acción sobre la subunidad p19 de IL-23. La bibliografía reporta la eficacia en 5 casos tratados con posologías de 100 mg en semana 0 y 4, seguidos de 200 mg cada 4 semanas. En este estudio, se acorta la administración en el mantenimiento respecto a las dosis empleadas en psoriasis (cada 12 semanas) por analogía a la posología empleada con adalimumab en HS respecto a psoriasis. Todos los pacientes presentaron mejoría en los nódulos y abscesos a las 8 semanas desde el inicio, con reducción en el DLQI y escala EVA en la semana 8 y 20. No se describieron efectos adversos. No existieron factores de riesgo modificados que pudieran suponer mejoría en la patología como dejar de fumar o de usar ropa ajustada o pérdida de peso¹⁰.

Risankizumab manifiesta eficacia tras fracaso a adalimumab en dos casos descritos. La eficacia se muestra en la semana 16 con posologías idénticas a las empleadas en psoriasis (150 mg en la semana 0, 4 y mantenimiento cada 12 semanas) mediante la reducción del DLQI, escala EVA, de los nódulos y también de parámetros bioquímicos como la PCR, sin manifestar ningún efecto adverso. En el estudio, se manifiesta además la eficacia de risankizumab en un caso que desarrolla esclerosis múltiple, situación en la que estaría contraindicado el uso de anti-TNF¹¹.

Por tanto, la HS refractaria supone un desafío que requiere abordaje multidisciplinar y el empleo de moléculas que sin tener la indicación autorizada podrían resultar una alternativa eficaz en casos graves. Pese a que parece eficaz y seguro el empleo de anti IL-23 en estos casos de HS, existen limitaciones aun por los casos aislados reportados, poca muestra y corta duración de las terapias. No se conoce con exactitud las posologías necesarias para poder tratar HS de manera eficaz, aunque parece probable que las pautas de mantenimiento deban ser más cortas en el tiempo que las empleadas en psoriasis¹⁰. Lo que además se vislumbra de esta revisión, es que risankizumab podría ser una alternativa eficaz para pacientes que desarrollan concomitantemente esclerosis múltiple y por tanto, tendrían contraindicado el empleo de adalimumab¹¹.

Es necesario realizar ensayos clínicos controlados para dilucidar la función potencial de los anticuerpos anti IL-23 para esta enfermedad. De la misma manera, sería fundamental realizar comparaciones entre IL-17 e IL-23 ya que al igual que en psoriasis, parecen ser ambas vías implicadas en la patogénesis de la hidradenitis suppurativa, así como en otras muchas enfermedades dermatológicas.

La aparición de estas nuevas dianas moleculares implicadas en la patogenia de múltiples enfermedades autoinmunes, sumado a la aparición de recientes estudios sobre su eficacia y seguridad en estas patologías aún no indicadas, hace necesario que tanto dermatólogos como farmacéuticos contribuyan al conocimiento sobre su uso.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs M, Podda M. Guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Mar;33(3):e140-e141. doi: 10.1111/jdv.15368. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30480844.
2. Arenbergerova M, Arenberger P, Marques E, Gkalpakiotis S. Successful treatment of recalcitrant gluteal hidradenitis suppurativa with brodalumab after anti-TNF failure. *Int J Dermatol*. 2020;59:733-5.
3. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, et al. Expresión de la vía IL-23 / Th17 en lesiones de hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:790-798.
4. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, Qiao J, Fang H. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020 Nov 17;11:594735. doi: 10.3389/fimmu.2020.594735. PMID: 33281823; PMCID: PMC7705238.
5. Estudio de eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de secukinumab en sujetos con hidradenitis suppurativa (HS) de moderada a grave. (SOL); 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619?Cond=%28%22hidradenitis+suppurativa%22+OR+%22acne+inversa%22%29&rank=9>. (acceso el 3 de enero de 2021).
6. Berman HS, Villa NM, Shi VY, Hsiao JL. Guselkumab in the treatment of concomitant hidradenitis suppurativa, psoriasis, and Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2019 Aug 25:1-3. doi: 10.1080/09546634.2019.1654067. Epub ahead of print. PMID: 31389737.
7. Kearney N, Byrne N, Kirby B, Hughes R. Successful use of guselkumab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2020 Jul;45(5):618-619. doi: 10.1111/ced.14199. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32068912.
8. Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):265-267. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.017. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30562567.
9. Montero-Vilchez T, Martínez-López A, Salvador-Rodríguez L, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. The use of guselkumab 100 mg every 4 weeks on patients with hidradenitis suppurativa and a literature review. *Dermatol Ther*. 2020 May;33(3):e13456. doi: 10.1111/dth.13456. Epub 2020 May 3. PMID: 32319172.
10. Kok Y, Nicolopoulos J, Howard A, Varigos G, Kern J, Dolianitis C. Tildrakizumab in the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Australas J Dermatol*. 2020 Nov;61(4):e488-e490. doi: 10.1111/ajd.13377. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32627843.
11. Marques E, Arenberger P, Smetanová A, Gkalpakiotis S, Zimová D, Arenbergerová M. Successful treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with risankizumab after anti-TNF failure. *Br J Dermatol*. 2020 Dec 10. doi: 10.1111/bjd.19716. Epub ahead of print. PMID: 33301601.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Reflexión sobre pacientes con asma grave en tratamiento biológico desde la Farmacia Hospitalaria

MONTERO PÉREZ O^{1,2,3}, VILLALBA MORENO AM⁴, SÁNCHEZ GÓMEZ E¹, PÉREZ GUERRERO C³

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

2 Unidad de Asma. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

3 Departamento de Farmacología. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

4 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Riotinto. Huelva (España)

Fecha de recepción: 18/01/2021 - Fecha de aceptación: 11/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220003000020>

Señor Director:

En los últimos años se han publicado diversos estudios sobre fármacos biológicos con indicación en asma grave que han supuesto un antes y un después en el tratamiento de esta patología. La mayoría de ellos, tienen como variable principal la disminución de exacerbaciones¹⁻³, así como la reducción de corticosteroides orales basales⁴ o la función pulmonar⁵.

Para nuestros pacientes queremos fármacos que les permitan vivir más, y es por eso que medimos la disminución de exacerbaciones al instaurar un tratamiento de este tipo, pero además queremos que vivan con una mayor calidad de vida, y con el fin de valorar dicha mejora, usamos el cuestionario miniAQLQ⁶ en las visitas de estos pacientes a nuestra consulta monográfica de asma grave.

Hemos podido detectar que cambios manifiestos auto percibidos por nuestros pacientes en forma de gran mejoría de la patología desde el inicio de dichos tratamientos biológicos no se reflejan en el cuestionario miniAQLQ, y nos preguntamos cuál puede ser la causa de esta realidad.

Estos mismos pacientes responden también en cada una de sus visitas a la consulta de neumología, en muchos de los casos desde hace varios años, un cuestionario específico de adherencia llamado Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI)⁷ en el cual todos ellos obtienen una puntuación que oscila entre 48 y 50 puntos sobre un máximo de 50 puntos. Sin embargo, si calculamos esta misma adherencia por un método diferente, menos susceptible de la subjetividad del propio paciente, como es el registro de dispensación de la receta electrónica, encontramos un resultado que en la mayoría de los casos es manifiestamente inferior al obtenido en el TAI. Encontramos pacientes que incluso abandonan toda terapia inhalatoria de mantenimiento usando únicamente el inhalador de rescate, o en el peor de los casos, el corticosteroide oral.

El TAI es un test validado que puede ser muy útil para valorar la adherencia farmacológica a medicamentos inhalados, pero cuando el paciente conoce las respuestas que el profesional sanitario espera escuchar, puede perder su utilidad. En muchos casos, la ventaja auto percibida por el paciente de no tener que realizar ciclos de corticoides orales todos los meses, acudir cada cierto tiempo a urgencias por necesitar aerosolterapia o corticoides de rescate, o incluso cursar ingresos hospitalarios debido

al asma, es toda la mejoría que cree posible conseguir, sin embargo, el margen de beneficio puede ser mayor. Realmente estos pacientes pueden tener el pensamiento de que ya no necesitan terapia inhalatoria de mantenimiento puesto que el beneficio máximo al que pueden aspirar ya ha sido alcanzado.

Como farmacéuticos, tenemos la oportunidad desde las consultas de pacientes externos de innovar, de estimular a nuestros pacientes, de hacerles conscientes de la falta de adherencia mediante formación en la patología, y entonces, promover la adherencia a la terapia de mantenimiento explicándoles la utilidad del biológico como tratamiento añadido al resto de la terapia farmacológica para el asma.

La decisión de iniciar un tratamiento biológico en un paciente asmático es trascendental, y el farmacéutico debe formar parte del equipo multidisciplinar que estudie al paciente, sin embargo, una vez iniciado el tratamiento, nuestra labor no ha hecho nada más que empezar.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
2. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789-98.
3. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
4. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58.
5. Carr WW, McDonald M, Meizlik P. Effect of intravenously administered reslizumab on spirometric lung age in patients with moderate-to-severe eosinophilic asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):240-9.
6. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *European Respiratory Journal*. 1999;14:32-8.
7. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, Pérez de Llano L, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-52.



Si lo que hacemos hoy no es un hito en el futuro, es que no es suficientemente bueno.

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.





Creando un futuro en el que las enfermedades sean cosa del pasado

Somos Janssen, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Nuestro compromiso es proporcionar grandes descubrimientos e innovaciones médicas significativas. Colaboramos con pacientes, cuidadores y profesionales de la salud para que algún día las enfermedades más temidas solo se encuentren en los libros de historia.

