

# ILAPHAR

## Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

**VOL. 33 N°1**

### Editoriales

Llegó el momento del relevo  
Soler Company, E. . . . . 7

Gestión de gases de uso medicinal en el ámbito sanitario,  
¿A quién corresponde?  
Gaspar Carreño M, Godoy Prieto JB, Moyano Nieto R,  
Muñoz Rubén A . . . . . 8

### Originales

Telefarmacia como estrategia de dispensación coordinada  
entre Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria  
Gallego-Galísteo M, González-Miret-Martin JM, Marín-Venegas E,  
González-Pinto A, Flores-Dorado M, Campos-Dávila E. . . . . 10

Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer  
de mama metastásico con receptores hormonales positivos:  
resultados en vida real  
Salmerón Navas FJ, Ríos Sanchez E, Barreiro Fernandez EM . . . . 15

Implementación de un programa de optimización de la  
farmacoterapia en pacientes institucionalizados (ÓPTIMA)  
Usaralde-Pérez A, Cruz-Martos A, Ramón-García JM,  
Medina-Bustillo B, Pablos-Mateos AI, Solórzano-Martín AR. . . . 21

Indicadores basados en consumo en una Unidad de Cuidados  
Intensivos sin implantación de PROA  
Plasencia García I, Tévar Alfonso E, Ferrer Machín A, Betancor  
García T, Merino Alonso J, Martín Velasco M . . . . . 27

Seguridad a corto plazo de una vacuna contra el SARS-CoV-2  
basada en vectores de adenovirus en profesionales sanitarios  
de un hospital de comunidad  
Scolari MJ, Llanos J, Waisman C, Ricco J, Primerano FA . . . . . 33

Autoadministración domiciliar de biológicos. Una encuesta  
de satisfacción en una unidad de asma grave en tiempo de  
pandemia por COVID-19  
Galindo Bonilla PA, Areas del Águila VL, Díaz-Blanco García-Pardo C,  
Garrido Velasco D, Borja Segade J, Extremera Ortega A. . . . . 41

Dosificación de ceftriaxona en el paciente crítico hipoproteínico:  
un factor más a tener en cuenta  
Sánchez Cadena AD, Gómez Carranza A, Pérez Serrano R, Del  
Campo Tejedor R, Vicente Sánchez P, Vila Torres E . . . . . 47

Perfil de pacientes grandes consumidores de fentanilo de liberación  
rápida en un área sanitaria de Córdoba  
Sáez-Torres de Vicente M, Plata Illescas JA, Aguilar Alonso E . . . 53

Cardioembolic ischemic stroke associated with undertreated  
atrial fibrillation: an observational study  
Juanes A, Ruíz J, Puig M, Martí-Fabregas J, Blazquez M, López L,  
Quesada L, Mangues Ma . . . . . 56

Experiencia clínica en hipertensión arterial pulmonar en  
un hospital general de tercer nivel  
Leralta-González C, Caso-González A, Sanz-Alonso V,  
Iturbe-Heras M, Núñez-Rodríguez J . . . . . 63

Disminución de errores de medicación Look-Alike  
Sound-Alike, mediante la implementación de estrategias  
preventivas en una clínica de III nivel Barranquilla-Colombia  
Castro-Bolívar JF, Arroyo-Monterroza DA, Barroso-Aguas SP,  
Nuñez-Molina JH, Gamarra-Ramos CE . . . . . 70

Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad  
de Alzheimer y uso de la terapia combinada  
Fernández Rubio B, Saborido Cansino C . . . . . 79

### Artículo especial

Reflexión ética sobre el crecimiento del uso de opioides en  
España: ¿está fundamentada la limitación de uso del  
fentanilo de liberación inmediata?  
Regueras Escudero E, López Guzmán J . . . . . 83

### Revisión

Contenido en Lisina y Arginina en soluciones de aminoácidos  
comercializadas en España  
Arias Rico R, Gálvez Álvarez N . . . . . 91

### Casos Clínicos

Experiencia de teduglutide como tratamiento del síndrome  
de intestino corto  
Tejedor Tejada E, Tejedor-Tejada J, Verdejo Reche F . . . . . 95

Acute seizure crisis after an unexpected sudden hypomagnesemia  
PharmD Martínez de la Plata JE, MPharm Canto Mangana J,  
MPharm Herrera Expósito M, MD Gómez de Oña J . . . . . 98

### Cartas al Director

Implementación de una herramienta estructurada para selección  
de pacientes clínicos con alta necesidad de seguimiento  
farmacoterapéutico exhaustivo  
Scolari MJ. . . . . 101

Perspectiva de la situación actual del farmacéutico  
hospitalario en Barranquilla - Colombia  
Juanes A, Ruíz J, Puig M, Martí-Fabregas J, Blazquez M,  
López L, Quesada L, Mangues Ma . . . . . 104

Lo que trajo la pandemia, implementación de un nuevo  
servicio farmacéutico, en farmacias asistenciales chilenas  
Santibañez P . . . . . 105



**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

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

*Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)*

director@revistadelaofil.org

## DIRECTOR HONORARIO

**Enrique Soler Company. PhD., PharmD. .**

Valencia (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)

**Aida Batista**

Centro Hospitalar do Médio Ave. EPE (Portugal)

**Mario Borjes Rosa**

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

**Patrícia de Carvalho Mastroianni**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas 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 Ciénega. 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. Univ. 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)

## JEFE DE REDACCIÓN

**Santiago Montesinos Ortí**

redacción@revistadelaofil.org

## COMITÉ DE REDACCIÓN

**Teresa García Martínez**

**Sergio García Muñoz**

**Mónica Montero Hernández**

**Juan Carlos Pérez Pons**

## 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@revistadelaofil.org

## SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Company Valor Comunicaciones S.L.

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

Número suelto: 30 € (40 \$USA)

contacto@companyvalor.com


## ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaofil.org

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

<http://www.revistadelaofil.org/normas/>

## REDACCIÓN Y EDICIÓN

 **Company Valor**  
Comunicaciones S.L.

Company Valor Comunicaciones S.L.

C/ Antonio Sacramento,17

46013 Valencia (España)

contacto@companyvalor.com

DEPÓSITO LEGAL: M-3645-2013

ISSN IMPRESA: 1131-9429

ISSN ONLINE: 1699-714X

**Incluida en:** SciELO, Bibliothekssystem Universität Ham- burg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Cen- ter Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institu- te, MIZ ZHdK Medien- und Informationszen- trum, Ochanomizu University Online Public Access Cata- log, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Universia Biblioteca de Recursos, University Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus 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.

# Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

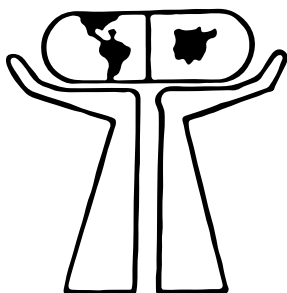
ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre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

<b>Presidente:</b>	Alejandro Zamorano(MX)
<b>Vicepresidente:</b>	Andrés Navarro (ES)
<b>Secretaria:</b>	Alicia Misa (UY)
<b>Tesorera:</b>	Aida Batista (PT)
<b>Vocal 1:</b>	Carolina Romañuk (AR)
<b>Vocal 2:</b>	Roxana Belmonte (BO)
<b>Presidente anterior:</b>	Estela Sarries (UY)

### Delegados nacionales

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

## Editorials

The time has come for the relay.  
Soler Company, E..... 7

Management of gases for medical use in the health field ¿Who does it belong to?  
Gaspar Carreño M, Godoy Prieto JB, Moyano Nieto R, Muñoz Rubén A..... 8

## Originals

Telepharmacy as a coordinated dispensing strategy between Hospital Pharmacy and Primary Care  
Gallego-Galisteo M, González-Miret-Martin JM, Marín-Venegas E, González-Pinto A, Flores-Dorado M, Campos-Dávila E ..... 10

Effectiveness and safety of palbociclib in women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: real-life results  
Salmerón Navas FJ, Ríos Sanchez E, Barreiro Fernandez EM 15

Implementation of a pharmacotherapy optimisation programme for institutionalised patients (ÓPTIMA)  
Usaralde-Pérez A, Cruz-Martos A, Ramón-García JM, Medina-Bustillo B, Pablos-Mateos AI, Slórzano-Martín AR... 21

Indicators based on consumption in an intensive care unit without antimicrobial stewardship programs implementation  
Plasencia García I, Tévar Alfonso E, Ferrer Machín A, Betancor García T, Merino Alonso J, Martín Velasco M..... 27

Short-term safety of an adenovirus vector-based SARS-CoV-2 vaccine in healthcare professionals at a community hospital  
Scolari MJ, Llanos J, Waisman C, Ricco J, Primerano FA .... 33

Home self-administration of biologics. A satisfaction survey in a severe asthma unit during a COVID-19 pandemic  
Galindo Bonilla PA, Areas del Águila VL, Díaz-Blanco García-Pardo C, Garrido Velasco D, Borja Segade J, Extremera Ortega A..... 41

Dosage of ceftriaxone in the critical hypoproteinemic patient: another factor to take into account  
Sánchez Cadena AD, Gómez Carranza A, Pérez Serrano R, Del Campo Tejedor R, Vicente Sánchez P, Vila Torres E ..... 47

Profile of patients with abusive consumption of quick-release fentanyl in a health area of Córdoba  
Sáez-Torres de Vicente M, Plata Illescas JA, Aguilar Alonso E ..... 53

Cardioembolic ischemic stroke associated with undertreated atrial fibrillation: an observational study  
Juanes A, Ruíz J, Puig M, Martí-Fabregas J, Blazquez M, López L, Quesada L, Mangues Ma..... 56

Clinical experience in pulmonary arterial hypertension in a general tertiary hospital  
Leralta-González C, Caso-González A, Sanz-Alonso V, Iturbe-Heras M, Núñez-Rodríguez J ..... 63

Decrease in Look-Alike Sound-Alike, medication errors through the implementation of preventive strategies in a third level clinic from Barranquilla-Colombia  
Castro-Bolívar JF, Arroyo-Monterroza DA, Barroso-Aguas SP, Nuñez-Molina JH, Gamarra-Ramos CE ..... 70

Prevalence of drug prescription in Alzheimer's disease and use of combination therapy  
Fernández Rubio B, Saborido Cansino C..... 79

## Special Article

Ethical discussion about the growing use of opioids in Spain: is it fundamented the limination of immediate release fentanyl use?  
Regueras Escudero E, López Guzmán J..... 83

## Review

Comparison of Lysine and Arginine content in amino acid parenteral formulas approved in Spain  
Arias Rico R, Gálvez Álvarez N..... 91

## Clinical Cases

Experience with teduglutide as a treatment for short bowel syndrome  
Tejedor Tejada E, Tejedor-Tejada J, Verdejo Reche F..... 95

Acute seizure crisis after an unexpected sudden hypomagnesemia  
PharmD Martínez de la Plata JE, MPharm Canto Mangana J, MPharm Herrera Expósito M, MD Gómez de Oña J ..... 98

## Letters to the Editor

Implementation of a structured tool for the selection of clinical patients with a high need for exhaustive pharmacotherapeutic follow-up.  
Scolari MJ ..... 101

What brought the pandemic, implementation of a new pharmaceutical service, in Chilean healthcare pharmacies.  
Juanes A, Ruíz J, Puig M, Martí-Fabregas J, Blazquez M, López L, Quesada L, Mangues Ma..... 104

Perspective of the current situation of the hospital pharmacist in Barranquilla - Colombia.  
Santibañez P ..... 105



# Tu Farmacéutico de Guardia

## www.tufarmacéuticodeguardia.org

*Un cómplice en el tratamiento de su paciente*

The screenshot shows the website's navigation bar with the logo and menu items: INICIO, ENFERMEDADES, MEDICAMENTOS, PIDA CITA, CONTACTO, and QUIÉNES SOMOS. Below the navigation bar is a section titled "Toda la información que necesita sobre su enfermedad". It includes a paragraph describing the website's purpose and a search bar with the placeholder text "Type and hit enter". To the right is a "Noticias" section with three news items, each with a right-pointing arrow icon. Below the search bar are four image-based categories: "Enfermedades reumatológicas", "Enfermedades dermatológicas", "Enfermedades inflamatorias intestinales", and "Tratamientos de infertilidad".

**Noticias y consejos** para el día a día de la enfermedad

**Videos 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

# Llegó el momento del relevo

**SOLER COMPANYY, E.**

Director Honorario, Revista de la OFIL-ILAPHAR.

Fecha de recepción: 5/04/2023 - Fecha de aceptación: 5/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100001>

Tras nueve años en la dirección de la revista es tiempo de pasar el testigo. Han sido años llenos de ilusión por seguir contribuyendo a que Revista de la OFIL fundada allá por el año 1990 fuera “una idea aún mejor”, como expresaría el Dr. Joaquín Ronda en un editorial para esta revista (1), en referencia a que la fundación de la OFIL fue una “muy buena idea”, tras más de 30 años de andadura.

Años de mucho y duro trabajo pero en los que he podido ir contando con el apoyo de excelentes profesionales, amigas y amigos que han hecho posible que la revista cuente en este momento con un equipo directivo y unos comités de excepción y una demanda de publicación por parte de los autores que excede con creces las expectativas previstas inicialmente.

Años en los que siempre me ha acompañado la pasión por hacer de Revista de la OFIL un referente entre las publicaciones de habla hispana y portuguesa dedicadas a la farmacia asistencial, ya fuera hospitalaria o ambulatoria. Referente con una amplia difusión internacional y es por ello por lo que desde mi acceso a la dirección quise imprimirle esa internacionalidad introduciendo en la cabecera de la revista un subtítulo que con el tiempo ha pasado a ser el título, *Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy*, sin renunciar a seguir siendo la *Revista de la OFIL*.

Además, para ayudar en ese empeño de internacionalización de la revista, ha sido muy importante la modernización de su versión digital, el trabajo de su posicionamiento en la web y su presencia en redes sociales. Todo lo cual ha permitido que en la actualidad la revista en formato digital reciba una media de más de cuarenta mil consultas al mes.

Pero del mismo modo que en octubre de 2013 tenía claro que iba a aceptar la dirección de ese ilusionante proyecto que se me ofrecía, también tenía preparado mi adiós llegado el momento. Es muy importante estar preparado para la llegada, hay mucho que aportar siempre que te incorporas a un nuevo proyecto, pero es más importante aún, saber retirarte a tiempo.

He de confesar que no sería fácil pasar el testigo de un proyecto en el que he invertido tanta pasión, ilusión y tiempo, de no contar con la persona y profesional indicada para seguir mejorando el proyecto. El Dr. Raúl Ferrando Piqueres que hasta ahora ha sido el subdirector de la revista, posee no solo la suficiente formación científico-profesional para el cargo, sino una calidad humana excepcional y un reconocido prestigio en el ámbito de la farmacia hospitalaria y la sanidad en general. Él sabrá imprimirle esa impronta tan personal cargada de pasión que tanto le caracteriza en su quehacer profesional diario.

Bienvenido pues Dr. Ferrando, bienvenido, sobre todo amigo Raúl, estoy seguro de que en tus manos ILAPHAR / Revista de la OFIL va a seguir creciendo como lo ha venido

haciendo en estos 32 años de vida y así alguien pueda decir en honor a los compañeros y compañeras que la crearon, “vaya idea tan genial”.

Es este el 11º relevo en la dirección de la revista en sus 32 años de vida.

No puedo despedirme sin agradecer tantísimo a todas las personas que me han acompañado en esta travesía de nueve años y que han ido configurando la tripulación de lo que empezó siendo un pequeño navío y está en vías de convertirse en un auténtico transatlántico. Gracias a todos los que formáis parte de los comités editorial, científico y de redacción. Gracias a los sucesivos presidentes de la Organización de Farmacéuticos Ibero Latinoamericanos que han ido depositando en mi su confianza. Gracias a mis antecesores en la dirección y al nuevo director por aceptar el cargo y la carga de profundidad que lleva consigo. Gracias a Jesús y Concha de Ibañez y Plaza, que hasta su jubilación han sido el armazón de la revista. Qué difícil imaginar la existencia de la revista sin ellos.

En esta travesía, desde el minuto uno en que me fue ofrecido el timón de la revista en el entorno del 58 Congreso Nacional de la SEFH en Málaga, me ha venido acompañando la persona que más pasión y creatividad le ha infundido al proyecto, de tal forma que la revista impresa y digital tal y como la conocemos ahora es obra suya, así como su presencia en las RRSS, la Web y las BBDD. Se trata, como muchos ya conocen, de Íñigo Soler. Gracias hijo por creer en el proyecto, por animarme a aceptarlo, a acompañarme en estos nueve años y por involucrarte como lo has hecho.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ronda Beltrán J. Editorial: El comienzo de la OFIL o un sueño hecho realidad. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020, 30; 4: 276.



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

# Gestión de gases de uso medicinal en el ámbito sanitario, ¿A quién corresponde?

Gaspar Carreño M<sup>1</sup>, Godoy Prieto JB<sup>2</sup>, Moyano Nieto R<sup>3</sup>, Muñoz Rubén A<sup>4</sup>

1. Grupo Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Jefa Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante, Valencia. España

2. Asociación Española de Ingeniería Hospitalaria (AEIH). Jefe de Servicio de ingeniería, mantenimiento y electromedicina. Hospital Universitario 12 octubre. Madrid. España

3. Asociación Fabricantes Gases medicinales (AFGM). Farmacéutico. Director Técnico Air Liquid Healthcare. España

4. Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante, Valencia. España

Fecha de recepción: 16/12/2022 - Fecha de aceptación: 19/12/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100002>

Hace más de 30 años que, en España, algunos de los gases de uso medicinal tienen consideración de medicamento. La Ley 25/1990 de Garantías y uso racional del medicamento, actualmente derogada por el Real Decreto Legislativo 1/2015 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 54 bis ya establecía que los gases medicinales tenían la consideración de medicamentos especiales.

Pero no fue hasta finales de 2003 cuando se produjo el desarrollo reglamentario de los gases medicinales con la publicación del Real Decreto (RD) 1800/2003 por el que se regulan los gases medicinales y que es de aplicación a los gases medicinales con consideración de medicamentos (ME), quedando excluidos aquellos gases medicinales con consideración de producto sanitario (PS).

Este RD, en la actualidad, se encuentra parcialmente derogado por el RD 1345/2007, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y que define el gas medicinal como "gas o mezcla de gases destinado a entrar en contacto directo con el organismo humano que, actuando principalmente por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, se presenta dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias". Definición que curiosamente es coincidente en sus palabras claves con la de medicamento contenida en este mismo RD.

La normalización de su gestión integral mediante la norma de reciente publicación UNE 179010:2021 "gestión de gases de uso medicinal en el ámbito sanitario" ha sido el paso definitivo para posicionar estos medicamentos en el lugar que les corresponde.

Las peculiaridades inherentes a su método de fabricación industrial, transporte en diferentes estados, almacenamiento criogénico o como gas a presión, distribución canalizada o envasada en "balas" o "botellas", junto con los riesgos asociados a las propiedades físicas y químicas propias de cada gas, exigen de un

trabajo multidisciplinar entre laboratorios fabricantes, ingenieros hospitalarios, farmacéuticos del ámbito sanitario y prevención de riesgos laborales.

Es por ello, que representantes de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), de la Asociación Española de Ingeniería Hospitalaria (AEIH) y de la Asociación Fabricantes Gases medicinales (AFGM), trabajaron en estrecha colaboración para publicar en el año 2012 el "Procedimiento de gestión de gases medicinales", cuyo objetivo principal era mejorar la calidad y la gestión de los gases de uso medicinal en los centros hospitalarios, y garantizar así, la idoneidad de su suministro a los pacientes. Este procedimiento constituyó una herramienta de utilidad para la gestión de los gases de uso médico en los centros hospitalarios. No obstante, pasado un tiempo y con el claro objetivo de mejorar y completar el documento inicial, se inició un proceso de actualización del procedimiento, el cual concluyó con la publicación en el año 2018 de una versión actualizada, convirtiéndose en un manual.

Y si había alguna duda de que los gases de uso medicinal pueden tener consideración de ME o de PS, la reciente publicación de la norma UNE 179010:2021 nos lo confirma.

Es importante, señalar que, dentro de los gases de uso medicinal, se encuentran los que tienen consideración de ME sujetos a las correspondientes autorizaciones de comercialización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y aquellos que tienen consideración de PS, los cuales, precisan del correspondiente marcado CE y de la comunicación a la AEMPS de su puesta en el mercado. Los considerados como medicamentos, están sujetos a farmacovigilancia y los considerados productos sanitarios, sujetos a vigilancia de productos sanitarios, lo cual hace más evidente la necesidad de la implicación del servicio de farmacia hospitalaria en su gestión.

Si ya se tenía seguridad de que algunos gases de uso medicinal como el heliox eran imprescindibles en la lucha contra enfermedades respiratorias, la pandemia provocada por el por el SARS-CoV-2 ha ratificado que gases me-



dicinales como el oxígeno medicinal o el aire medicinal salvan vidas. El aumento de demanda de estos gases exigido por las prescripciones facultativas necesarias como tratamiento terapéutico del virus SARS-CoV-2 ha provocado que las instalaciones hayan tenido que multiplicar por cuatro los caudales de suministro habituales. A esto se le sumó, la ampliación de camas de hospitalización y de camas de UCI con pacientes con idénticos requerimientos de consumo de gases de uso medicinal, lo que provocó que el suministro continuo, seguro y de calidad del oxígeno medicinal, en particular, fuese un reto para los servicios de ingeniería y de farmacia hospitalaria.

Las normas de dimensionamiento de las instalaciones hospitalarias han quedado, por lo tanto, obsoletas ante los nuevos requisitos asistenciales, por lo que se hacen necesarias unas nuevas condiciones de diseño que otorguen una mayor flexibilidad que pueda dar respuesta a futuras situaciones como las vividas en la pandemia.

Como consecuencia de todo lo anterior, los fabricantes tuvieron que incrementar el suministro de gases medicinales debido al aumento de la demanda lo que supuso un aumento en la producción y la necesidad de optimizar la logística de distribución.

Todo ello, ha generado que la gestión de gases de uso medicinal se haya convertido en una de las prioridades de los centros sanitarios.

Es nuestro deber, contribuir al uso seguro y eficaz de los gases de uso medicinal, tratando de buscar una coordinación clara de los principales estamentos implicados: servicio de farmacia, unidades clínicas, servicio de ingeniería y mantenimiento para asegurar que los gases de uso medicinal están disponibles en el centro en cantidades adecuadas y puedan llegar al paciente en las condiciones óptimas, pues no olvidemos que al igual que sus hermanos medicamentos y productos sanitarios, están sujetos a dispensación y distribución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. UNE 179010: 2021. Gestión de gases de uso medicinal en el ámbito sanitario
2. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) n° 178/2002 y el Reglamento (CE) n° 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo.
3. Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n° 1907/2006.
4. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
5. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
6. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
7. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
8. Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre distribución de medicamentos de uso humano.
9. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
10. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
11. Real Decreto 1800/2003, de 26 de diciembre, por el que se regulan los gases medicinales.



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

# Telefarmacia como estrategia de dispensación coordinada entre Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria

**GALLEGO-GALISTEO M<sup>1</sup>, GONZÁLEZ-MIRET-MARTIN JM<sup>1</sup>, MARÍN-VENEGAS E<sup>2</sup>, GONZÁLEZ-PINTO A<sup>3</sup>, FLORES-DORADO M<sup>4</sup>, CAMPOS-DÁVILA E<sup>1</sup>**

1 Farmacia. Hospital SAS La Línea. La Línea de la Concepción. Cádiz (España)

2 Coordinadora de Enfermería del Centro de Salud San Roque (España)

3 Director del Centro de Salud de Jimena de la Frontera (España)

4 Farmacia de Atención Primaria. AGS Jerez Norte. Costa Noroeste y Sierra de Cádiz (España)

Fecha de recepción: 07/03/2021 - Fecha de aceptación: 06/04/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100003>

## RESUMEN

A partir de la publicación de la Orden Ministerial SND/293/2020, del 25 de marzo, tras la declaración de la emergencia sanitaria por SARS-CoV-2 en España, se diseñaron una serie de medidas que garantizaran la restricción de movilidad de la población sin perjuicio del acceso a los medicamentos hospitalarios. Así, a raíz de dicha publicación, en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital SAS La Línea se desarrolló un programa de Telefarmacia con puntos de dispensación en los centros de Atención Primaria adscritos y una consulta telefónica de Atención Farmacéutica. Se realizaron un total de 1.007 dispensaciones en 301 pacientes durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de julio al 15 de noviembre de 2020. Así, al finalizar dicho periodo, 235 fueron los pacientes que permanecieron incluidos en el programa de Telefarmacia con una edad media de 64 años y un 54,5% (128) mujeres. A estos pacientes, se les enviaron por co-

reo postal una encuesta de satisfacción que podrían devolver voluntaria y anónimamente al Servicio de Farmacia. Se recibieron un total de 62 encuestas, mostrándose los pacientes satisfechos en un 96,77% (60) con el servicio de entrega, 90,32% (56) con el trato recibido, 87,10% (54) con la puntualidad y 98,39% (61) con las condiciones de conservación en el Centro de Salud.

El alto grado de satisfacción de los pacientes encuestados refleja que el nuevo programa de Telefarmacia podrían responder a las necesidades individuales de los pacientes, siendo para ello fundamental la coordinación de todos los profesionales implicados, así como la corresponsabilidad de los pacientes en el control de sus tratamientos.

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, parece justificado mantener en el futuro los centros de atención primaria como punto de dispensación junto con un mayor desarrollo de la consulta no presencial de Atención Farmacéutica.

Palabras clave: **Telefarmacia, satisfacción, farmacia hospitalaria, Atención Primaria.**

## *Telepharmacy as a coordinated dispensing strategy between Hospital Pharmacy and Primary Care*

### SUMMARY

As of the publication of Ministerial Order SND/293/2020, of March 25, after the declaration of the health emergency due to SARS-CoV-2 in Spain, a series of measures were designed to guarantee the restriction of population mobility without prejudice to access to hospital medications. Thus, as a result of said publication, a telepharmacy program was developed at the clinical pharmacy service of the Hospital SAS La Línea with dispensing points in the attached Primary Care centers and a Pharmaceutical Care Telephone Consultation.

A total of 1,007 dispensations were made in 301 patients during the study period from July 1 to November 15, 2020. Thus, at the end of that period, 235 were the patients who remained included in the Telepharmacy program with a mean age 64 years and 54.5% (128) women. A satisfaction survey was sent to these patients by post, which they could return voluntarily and anonymously to the pharmacy service. A total of 62 surveys were received, showing 96.77% (60) satisfied patients with the delivery service, 90.32% (56) with the attention received, 87.10% (54) with

the punctuality and 98.39% (61) with the conditions of conservation in the health center.

The high degree of satisfaction of the surveyed patients reflects that the new Telepharmacy program could respond to the individual needs of the patients, being essential for this the coordination of all the professionals involved, as well as the co-responsibility of the patients in the control of their treatments.

With the results obtained in the present study, it seems justified in the future to maintain primary care centers as a dispensing point together with a further development of the non-face-to-face consultation of Pharmaceutical Care.

Key words: **Telepharmacy, satisfaction, hospital pharmacy, Primary Care.**

## INTRODUCCIÓN

La emergencia sanitaria por SARS-CoV-2 (COVID-19) supuso en España la publicación y adopción de una serie de normativas reguladoras que pudieran garantizar la atención sanitaria y el acceso a las prestaciones farmacéuticas sin detrimento en el estado de bienestar de la ciudadanía.

Todas estas medidas tuvieron como objetivo la minimización del riesgo de contagio a través de restricciones de movilidad de la población. Así, para el cumplimiento de dicho objetivo y bajo el amparo de la Orden Ministerial SND/293/2020 del 25 de marzo, todos los servicios de farmacia hospitalaria, diseñaron estrategias para reducir el desplazamiento de los pacientes a los centros hospitalarios para la dispensación de sus tratamientos<sup>1-3</sup>.

El plan de desarrollo en el caso del Hospital SAS La Línea, fue dirigido hacia la creación de un circuito de dispensación de medicamentos hospitalarios con una modalidad dual de acceso a los mismos según pertenencia a grupos de mayor riesgo. Así, aquellos pacientes con movilidad limitada fueron atendidos en el Centro de Salud al que se encuentra adscrito, mientras que aquellos con una recomendación de restricción total de movilidad recibieron su medicación en el domicilio.

Este circuito se ofreció a toda la población atendida como pacientes externos, en el Servicio de Farmacia Hospitalaria y, tras reducirse la tasa de contagios por COVID-19, se mantuvo para aquellos pacientes que por criterios de vulnerabilidad se podrían beneficiar del Servicio de Telefarmacia<sup>4</sup>.

En diciembre de 2020, tras ocho meses de experiencia, se realiza este estudio que pretende evaluar las dispensaciones no presenciales realizadas tras la primera ola de lapandemia de COVID-19 y el grado de satisfacción de los pacientes incluidos en Telefarmacia en el Hospital SAS La Línea y que son dispensados en su Centro de Atención Primaria.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza estudio de corte transversal en el que se incluyen los pacientes externos del Servicio de Farmacia del Hospital SAS La Línea que fueron incluidos en el programa de Telefarmacia y atendidos entre el 1 de julio y 15 de noviembre del 2020.

Los criterios de inclusión en el programa de Telefarmacia fueron establecidos según condiciones clínicas, grado de dependencia, distancia geográfica al centro y/o condiciones socioeconómicas que dificulten el acceso al centro hospitalario de referencia en un primer lugar. Una vez cumplidas las condiciones que dificultan la movilidad del paciente y/o cuidador, fue evaluada la adherencia a su terapia (cumplimiento terapéutico, conocimientos y habilidades para una administración adecuada) como condición determinante para su inclusión en el programa.

Así, de los más de 1.500 pacientes ambulatorios atendidos en el Servicio de Farmacia del Hospital SAS La Línea, fueron incluidos finalmente 235 pacientes en el programa de Telefarmacia. Esta selección excluyó pacientes con administración de tratamiento en Hospital de Día, terapias con seguimiento clínico frecuente y presencial, pacientes con domicilio en el mismo municipio del centro hospitalario y sin problemas de accesibilidad, pacientes con domicilio fuera del distrito del Campo de Gibraltar Este, pacientes con necesidad de un seguimiento farmacoterapéutico estrecho y pacientes que rechazaron su inclusión en el programa de Telefarmacia.

Se incluyeron los 5 centros de salud adscritos al Área Sanitaria del Campo de Gibraltar Este: Jimena, San Roque, Velada, Poniente y Levante. Los Centros de Salud de Jimena y San Roque se encuentran ubicados en municipios diferentes al centro hospitalario e incluyen 3 y 6 consultorios respectivamente.

El envío de medicamentos a Centros de Salud se hizo aprovechando la infraestructura pública del Sistema Andaluz de Salud, encargándose los celadores de dichos centros del transporte de medicación, refrigerada y no refrigerada, constando la primera del correspondiente control de temperatura con un termógrafo portátil y posterior envío de las gráficas al Servicio de Farmacia para su correcto control y seguimiento.

Las variables descriptivas analizadas en el estudio fueron obtenidas de la Historia de Salud registrada en Diraya, la aplicación corporativa de Farmacia Hospitalaria Athos Prisma® y una encuesta de satisfacción cumplimentada por los pacientes de forma anónima. Así, las variables incluidas fueron las siguientes:

- Datos demográficos: NUHSA, edad, género, Centro de Salud y/o Consultorio, dirección postal y teléfono.
- Datos clínicos: medicación hospitalaria prescrita (principio activo, dosis, posología), indicación, unidad clínica prescriptora.
- Grado satisfacción del paciente respecto al proceso de dispensación, consulta de atención farmacéutica y perspectiva del proceso en el futuro.

Para el manejo de la información de los pacientes incluidos en el programa de Telefarmacia, se diseñó y se desarrolló una aplicación en Microsoft® Access en el propio Servicio de Farmacia. Esta aplicación permitió converger información demográfica del paciente con la estimación de próxima fecha prevista de dispensación de cada uno de los pacientes y la fecha de validez de su prescripción según su seguimiento clínico.

También permite programar las fechas de dispensación a los Centros de Salud minimizando el riesgo de retrasos en los mismos. Así, conociendo las fechas de próxima dispensación de todos los pacientes incluidos, fue posible crear un circuito de envío de medicación a los 5 Centros de Salud participantes que se divide en 2 envíos al mes para evitar saturaciones en los centros debida a una gran afluencia de pacientes. De esta forma, a partir de la aplicación de gestión de Athos Prisma, se determina los pacientes con previsión de dispensación por periodos de 15 días, se valida la continuación de su tratamiento según cumplimiento y validez de la prescripción y se prepara para su envío. Los envíos se preparan en bolsas individuales a las que se le adjunta una hoja de dispensación en su exterior donde se identifica al paciente, su tratamiento y la cantidad dispensada. Todas las bolsas preparadas para un Centro de Salud son acondicionadas en dos contenedores independientes según necesidades de conservación (temperatura ambiente y refrigerado) y son acompañadas por un listado completo con la relación de todos los pacientes del Centro, tratamiento, condiciones de conservación y consultorio si procede. Una vez realizado el envío a todos los puntos de dispensación, los medicamentos son almacenados respetando las condiciones de conservación indicadas.

La dispensación es realizada por un responsable sanitario designado por el Centro. Este responsable mantiene comunicación directa con el Servicio de Farmacia Hospitalaria y durante el acto de dispensación, verifica junto con el paciente o persona autorizada el tratamiento, firmando la hoja de dispensación adjunta como justificante.

En paralelo al acto de dispensación, el paciente incluido en el programa de Telefarmacia, es atendido en una consulta de Atención Farmacéutica telefónica con el objetivo de realizar un seguimiento del plan farmacoterapéutico y/o esclarecer incidencias en la dispensación o la prescripción.

Para el análisis del grado de satisfacción, en noviembre de 2020, se diseñó un cuestionario anónimo con 6 preguntas cerradas y una pregunta abierta para la valoración general y la inclusión de observaciones. Cuatro de las seis preguntas cerradas pretendían valorar la calidad del Servicio de Telefarmacia mediante una escala Likert con tres grados de respuesta (Satisfecho, Neutral e Insatisfecho). Las encuestas fueron enviadas por correo postal al domicilio del paciente, el cual podía cumplimentar voluntariamente y remitir al Servicio de Farmacia. Para facilitar este proceso, el paciente podía entregar esta encuesta en el Centro de Salud donde se le dispensaba mensualmente su medicación o podía enviarlo por correo ordinario para lo cual incluimos un sobre con sello franqueado y la dirección postal de destino.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, del 01 de julio al 15 de noviembre de 2020, en el Servicio de Farmacia del Hospital SAS La Línea fueron atendidos un total de 1.567 pacientes en el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos entre las 2 modalidades de dispensación, presencial y no presencial.

En la modalidad de dispensación no presencial se realizaron un total de 1.007 dispensaciones 301 pacientes, lo que supuso una media de 3,35 dispensaciones por paciente. Durante dicho periodo, una proporción de estos pacientes seleccionados según los criterios de inclusión establecidos, fueron excluidos por motivos de situación clínica, adherencia terapéutica o a petición del propio paciente. De este modo, el total de pacientes que quedaron finalmente incluidos en el programa de Telefarmacia fue de 235 pacientes con una edad media de 64 años y un 54,5% (128) mujeres (tabla 1).

Para la evaluación del grado de satisfacción de los pacientes con el programa de Telefarmacia, en noviembre de 2020 y tras 3 meses de experiencia tras la primera crisis de la pandemia COVID-19, se envió por correo postal una encuesta a los 235 pacientes incluidos y a las 4 semanas del envío, se contabilizó un total de 62 (26,38%) cuestionarios recibidos (tabla 2, figuras 1, 2, 3).

**Tabla 1. Características basales**

Variable	n (%)
<b>Pacientes</b>	235 (100%)
<b>Edad (años)</b>	
<20	1 (0,42%)
20 - 39	21 (8,94%)
40 - 59	69 (29,36%)
60 - 79	98 (41,70%)
>80	46 (19,57%)
<b>Género</b>	
Mujer	128 (54,47%)
Hombre	107 (45,53%)
<b>Centro de Salud</b>	
Jimena	46 (18,85%)
San Roque	121 (49,59%)
Velada	30 (12,30%)
Levante	23 (9,43%)
Poniente	15 (6,15%)
<b>Patología tratada</b>	
Insuficiencia renal	54 (22,98%)
Esclerosis múltiple	15 (6,38%)
Enfermedades onco-hematológicas	11 (4,68%)
Infección por VIH	28 (11,91%)
Enfermedades inmunomediadas (*)	49 (20,85%)
Hiperlipidemia	6 (2,55%)
Migraña	3 (1,28%)
Otras	69 (29,36%)

\*: incluye enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante artritis psoriásica, psoriasis.

## DISCUSIÓN

Ante una situación de emergencia sanitaria, el Área Sanitaria del Campo de Gibraltar Este ha sido capaz de coordinar un programa de Telefarmacia entre el Servicio de Farmacia Hospitalaria y los distintos centros de Atención Primaria que se muestra como una herramienta viable y eficaz de dispensación no presencial y consulta telefónica sin detrimento del seguimiento farmacoterapéutico y con beneficio de la accesibilidad a la medicación de dispensación hospitalaria.

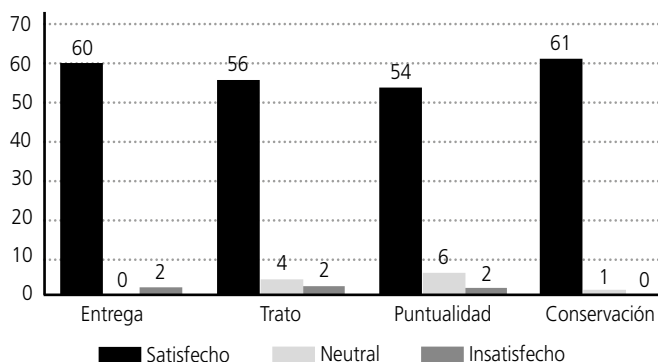
**Tabla 2. Encuesta satisfacción Telefarmacia**

<b>Cuestión</b>	<b>N (%)</b>		
<b>¿Se encuentra satisfecho con el servicio de entrega de medicación en su Centro de Salud?</b>	(96,77%)	Satisfecho:	60
	(3,23%)	Neutral:	0 (0%)
		Insatisfecho:	2
<b>¿Se encuentra satisfecho con el trato recibido en su Centro de Salud?</b>	(90,32%)	Satisfecho:	56
	(6,45%)	Neutral:	4
	(3,23%)	Insatisfecho:	2
<b>¿Ha recibido su medicación antes de agotar las existencias que tenía en su domicilio?</b>	(87,10%)	Satisfecho:	54
	(9,68%)	Neutral:	6
	(3,23%)	Insatisfecho:	2
<b>¿Ha recibido su medicación en condiciones óptimas de conservación (temperatura, integridad del envase, etc.)?</b>	(98,39%)	Satisfecho:	61
	1 (1,61%)	Neutral:	1
		Insatisfecho:	0 (0%)
<b>¿Con qué frecuencia le gustaría tener consulta telefónica con el farmacéutico de su hospital?</b>	(74,58%)	Prefiero llamar si tengo duda:	40
	(6,45%)	Mensual:	4
	(6,45%)	Trimestral:	4
	(9,68%)	NS/NC:	6
	(4,84%)	Otros:	3
<b>En el futuro, ¿dónde prefiere recoger su medicación?</b>	(90,32%)	Centro de Salud:	56
	(6,45%)	Farmacia Hospital:	4
	(3,23%)	NS/NC:	2

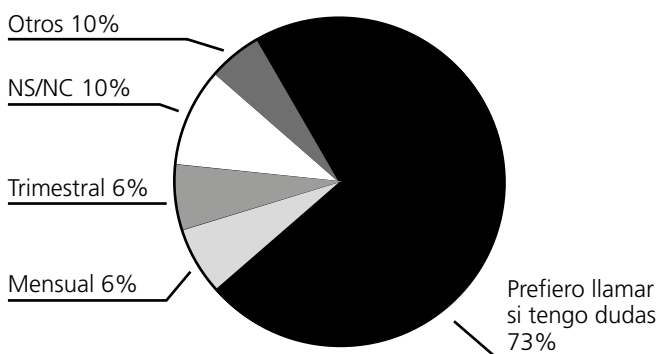
El análisis de los resultados de la encuesta de satisfacción muestra que el servicio de dispensación de medicación hospitalaria en sus Centros de Atención Primaria ha tenido una valoración positiva entre los pacientes encuestados, considerándose una mayoría con alto grado de satisfacción, como ocurría en otros proyectos similares de Telefarmacia<sup>5</sup> y otros sobre patologías específicas como el VIH<sup>6</sup>. Además, los pacientes reflejan su predisposición a que este servicio se mantenga en un futuro fuera de la situación de la pandemia (90,32%), así como su preferencia a ser ellos los que deciden cuando contactar con el Servicio

de Farmacia para aclarar dudas respecto a su medicación (74,58%).

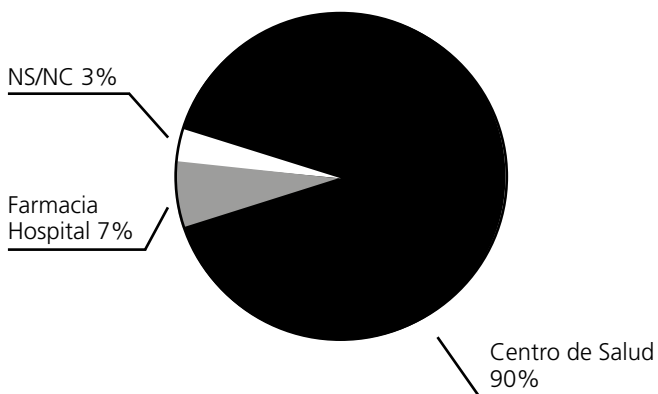
Como limitación de nuestro estudio cabe destacar que el número de encuestas recibidas es limitado. Sin embargo, lo valoramos como suficiente, dada la necesidad de remisión al Servicio de Farmacia del Hospital y el corto tiempo transcurrido desde el envío de estas a sus domicilios. Otra dificultad percibida es la de establecer un criterio claro de inclusión/exclusión de los pacientes en el programa teniendo en cuenta las numerosas variables posibles (clínicas, geográficas, familiares, sociales,...).

**Figura 1. Grado satisfacción del programa de Telefarmacia****Figura 2. Frecuencia consulta telefónica de Atención Farmacéutica**

¿Con qué frecuencia desearía recibir atención farmacéutica vía telefónica?

**Figura 3. Dispensación de medicamentos hospitalarios en el futuro**

¿Dónde desearía recoger su medicación en el futuro?



## CONCLUSIONES

La encuesta de satisfacción sobre el programa de Telefarmacia ha mostrado que esta actividad, tal como se ha llevado a cabo, ha respondido a las necesidades individuales de los pacientes que la contestaron. Así, más del 85% de los pacientes se mostraron satisfechos en todos los puntos valorados de la dispensación en su Centro de Atención Primaria.

Así, podríamos considerar que una de las claves del éxito de esta nueva modalidad de dispensación ha sido la incorporación del propio paciente como corresponsable en la consolidación, perfeccionamiento y garantía de éxito del programa en el futuro.

Como propuesta de futuro, una vez superada la crisis sanitaria, parece justificado mantener los Centros de Atención Primaria como punto de dispensación junto con un mayor desarrollo de la consulta no presencial de Atención Farmacéutica.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Procedimientos de Farmacia Hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2020 [consultado 08/12/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/covid-19.php> 3.
2. Resolución número 197/2020, de 31 de marzo 2020, de la Dirección General de Gestión Económico Financiera y Farmacia por la que se establecen medidas relacionadas con la dispensación de medicamentos y actividades de los servicios de farmacia hospitalaria durante el estado de alarma. Madrid. Comunidad de Madrid. 2020. 4.
3. Procedimiento, de 2 de abril 2020, de la Dirección General de Gestión Económico Financiera y Farmacia para la dispensación de medicamentos en residencias de mayores y otros centros sociosanitarios durante la pandemia COVID-19. Madrid. Comunidad de Madrid. 2020. 4.
4. Bernabeu-Martínez M A, Ana Hernández-Guió A, Campillo-Lopez J, Zayas-Soriano M, Planelles-de Castro M, Aznar-Saliente M T. La "nueva normalidad": ¿qué opinan nuestros pacientes? Hosp Domic. 2020;4(4):171-84.
5. Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández Ma, Herrero Ambrosio A. Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020,30;3:193-199.
6. Margusino L, Cid P, Castro A, Mena Á, Rodríguez I, Pernas B, et al. Teleconsultation for the Pharmaceutical Care of HIV Outpatients in Receipt of Home Antiretrovirals Delivery: Clinical, Economic, and Patient-Perceived Quality Analysis. Telemed J E Health. Published Online First: 23 Jul 2018.

# Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: resultados en vida real

**SALMERÓN NAVAS FJ<sup>1</sup>, RÍOS SANCHEZ E<sup>2</sup>, BARREIRO FERNANDEZ EM<sup>2</sup>**

1 Servicio de Farmacia. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba (España)

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

Fecha de recepción: 02/08/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100004>

## RESUMEN

**Objetivos:** El objetivo del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de palbociclib como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo en estado postmenopáusico, y como tratamiento de segunda línea en mujeres en estado post-, pre- y perimenopáusicas.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a mujeres en tratamiento con palbociclib entre enero del 2017 y julio del 2020. Se incluyeron a los pacientes según si cumplía los criterios del informe de posicionamiento terapéutico para los inhibidores CDK4/6 publicado en 2018, ampliándose su uso tras la posterior actualización. La efectividad se evaluó midiendo la supervivencia libre de progresión y supervivencia

global a partir del método Kaplan-Meier. La seguridad se evaluó mediante el número de reacciones adversas y su grado según "Common Terminology Criteria for Adverse Events" version 5.0. **Resultados:** Se incluyeron 60 pacientes en el estudio. La mediana de edad fue de 58,7 años, con un 35% de las pacientes pre-/perimenopáusicas. La mediana de SLP para las pacientes en primera línea en estado postmenopáusicas y segunda línea en estado post-, pre- y perimenopáusicas fue de 21,18 meses (IC95%; NA-NA) y 17,79 meses (IC95%; 7,18-28,39) respectivamente y no se alcanzó la mediana para la SG en ninguno de los dos casos. El efecto adverso más frecuente grado  $\geq 3$  fue la neutropenia.

**Conclusiones:** Palbociclib ha mostrado un beneficio a nivel de efectividad con un perfil de seguridad tolerable en mujer con cáncer de mama metastásico.

**Palabras clave:** Palbociclib, cáncer de mama, fulvestrant, letrozol, análisis Kaplan-Meier, supervivencia libre de progresión, neutropenia.

## *Effectiveness and safety of palbociclib in women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: real-life results*

### SUMMARY

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of palbociclib in women with metastatic breast cancer with positive hormone receptors and human epidermal growth factor receptor 2-negative.

**Materials and methods:** A retrospective descriptive study including women receiving palbociclib from January 2017 until July 2020. Patients were included depend-

ding on whether it met the criteria of the therapeutic positioning report for CDK4/6 inhibitors published in 2018, expanding their use after further updating. Effectiveness was assessed by measuring progression-free survival and overall survival from the Kaplan-Meier method. Safety was assessed by the number of adverse reactions and their degree according to "Common Terminology Criteria for Adverse Events" version 5.0.

**Results:** A total of 60 patients were included in the study. The median age was 58.7 years, with 35% of pre-/perimenopausal patients. Median progression-free survival for first-line post-menopausal and second-line post-, pre- and perimenopausal patients was 21.18 months (IC95%; NR-NR) and 17.79 months (IC95%; 7.18-28.39) respectively and the median for overall survival was not reached in either case. The most common side effect of  $\geq 3$  was neutropenia. **Conclusions:** Palbociclib has shown an effectiveness benefit with a tolerable safety profile in women with metastatic breast cancer.

**Key words:** Palbociclib, breast neoplasms, fulvestrant, letrozole, Kaplan-Meier analysis, progression-free survival, neutropenia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una proliferación descontrolada de las células que integran los lóbulos y conductos mamaros. La metástasis está relacionada con la adhesión a los tejidos de dichas células cancerosas que se diseminan a través de la sangre y/o vasos linfáticos<sup>1</sup>.

El CM es el cáncer más frecuente entre las mujeres españolas, con una estimación para el año 2020 de alrededor de 33.000 nuevos casos. La determinación actual es que en torno al 12% de las mujeres españolas tendrán esta enfermedad en algún momento de su vida. La supervivencia para estas pacientes es del 81% a los 5 años, con un 6% de pacientes que se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Aproximadamente, el 75% de los CM invasivos presenta receptores hormonales estrogénicos (RHE) y/o progesterógenos (RHP) positivos. La presencia o ausencia de estos receptores, va a influir en la agresividad de la enfermedad, en cuanto a la evolución y el tiempo de recurrencia<sup>3</sup>.

La señalización a través de la vía quinasas dependiente de ciclinas 4/6-Retinoblastoma (CDK4/6) presenta un papel fundamental en la regulación del ciclo celular. La pérdida de regulación en esta vía es común en el CM, entre otras enfermedades<sup>4,5</sup>.

Palbociclib es un inhibidor selectivo de CDK4/6 disponible para el CM metastásico o localmente avanzado (CMm), con RH positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, impidiendo la progresión de las células de la fase G1 a la fase S del ciclo celular<sup>6,7</sup>.

Para evaluar la eficacia de palbociclib en mujeres con CMm o localmente avanzado, se dispone de dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble ciego: PALOMA-2 y 3. El ensayo PALOMA-2 evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con palbociclib más letrozol frente a placebo más letrozol, en mujeres postmenopáusicas, que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica, obteniendo un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) estadísticamente significativo a favor del brazo de palbociclib (HR 0,65 (IC95%; 0,51-0,84),  $p=0,001$ ) y sin datos maduros de supervivencia global (SG). El ensayo PALOMA-3 evaluó la combinación de palbociclib más fulvestrant frente a placebo más fulvestrant, en mujeres pre/peri- y postmenopáusicas, tras progresión de la terapia hormonal en contexto adyuvante o metastásico, con un beneficio en SLP a favor de la combinación con palbociclib (HR 0,46 (IC95%; 0,36-0,59),  $p<0,0001$ ) y sin mostrar beneficio estadísticamente significativo en SG frente al comparador (HR 0,81 (IC95%; 0,64-1,03),  $p=0,09$ )<sup>8-11</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con palbociclib para la primera línea en pacientes con CMm en estado postmenopáusicas, y para la segunda línea de pacientes con CMm en estado post-, pre- y perimenopáusicas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo, donde se incluyó a todas las mujeres diagnosticadas de CMm, con RHE y RHP positivos y HER2 negativos, desde enero del 2017 hasta julio del 2020, en un hospital de segundo nivel.

Para iniciar tratamiento, las pacientes debían cumplir los criterios de uso según el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de palbociclib, con primera publicación en enero de 2018 y posteriormente una actualización en 2019, donde se priorizaba el uso para los inhibidores de CDK4/6 tanto en primera como segunda línea metastásica.

Las pacientes recibieron 125 mg de palbociclib cada 24 horas durante 21 días, seguido de 7 días de descanso, junto a un antiestrógeno o un inhibidor del estrógeno sintasa.

Para recoger los datos de las pacientes, se empleó la historia clínica digital (Diraya®), el programa de dispensación de pacientes externos Dominion (Farmatools®), y el programa de prescripción de quimioterapia Farmis-Oncofarm®, siendo procesados mediante el programa Microsoft Access® 2019. Se registraron las siguientes características poblacionales y clínicas de las pacientes: edad, ECOG, estadios al inicio del diagnóstico, tipo de tumor mamario, RH, HER2 y ki67, estado menopáusico, localización de las metástasis, terapia adyuvante o neoadyuvante previa y tratamiento hormonal junto a palbociclib.

Las variables del estudio fueron la "supervivencia libre de progresión" (SLP) definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de la primera documentación de progresión objetiva de la enfermedad o muerte debido a cualquier causa, y la "supervivencia global" (SG) definida como el tiempo desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de fallecimiento, debido a cualquier causa, de la población global del estudio, y de las características poblacionales definidas en los estudios pivotaes PALOMA-2 (primera línea endocrina en estadio metastásico para pacientes postmenopáusicas) y PALOMA-3 (segunda línea endocrina en estadio metastásico para pacientes post-, pre- y perimenopáusicas). Se empleó el programa SPSS Statistics® versión 26 para emplear el método de Kaplan-Meier. La seguridad fue valorada según el número de reacciones adversas (RAM), el grado de severidad según criterios de "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) versión 5.0, el número de retrasos y el porcentaje de reducción de dosis asociados a RAM recogidas a partir de la historia clínica digital.

## RESULTADOS

### Características clínicas de las pacientes

Durante el periodo de estudio, se incluyeron un total de 60 pacientes. Las características basales se recogen en la tabla 1. La mediana de edad fue de 58,7 años, con un ECOG 0 en el 56,7% de las pacientes y un estadio IV al inicio del diagnóstico del 30%. Todas las pacientes expresaron RHE+ y HER2- y un 90% expresaron RHP+. Además, el 43,3% de las pacientes presentaban un valor del ki67 por encima del 30%. A nivel morfológico, el tipo de cáncer más frecuente diagnosticado fue el carcinoma ductal, y más de la mitad de las pacientes presentaban metástasis óseas al inicio del tratamiento con palbociclib. El porcentaje de pacientes pre/perimenopáusicas fue del 35%. Las dos terapias hormonales más frecuentemente utilizadas de manera concomitante junto a palbociclib fueron fulvestrant (51,6%) y letrozol (38,3%).

### Efectividad de palbociclib

Ocurrieron un total de 21 eventos de progresión y 10 eventos de muerte para el global de las pacientes. La mediana de SLP fue de 34,14 meses (IC95%; NA-NA) y no se alcanzó el valor de la mediana para la SG (figura 1A y 1B respectivamente). Para las pacientes postmenopáusicas en primera línea endocrina la mediana de SLP fue de 21,18 meses (IC95%; NA-NA), sin alcanzarse la mediana en SG (figura 2A y 2B respectivamente). En pacientes en segunda línea endocrina, pre-/peri-/postmenopáusicas, la mediana de SLP fue de 17,79 meses (IC95%; 7,18-28,39) y no alcanzándose en SG (figura 3A y 3B respectivamente).



### Eventos adversos

Hubo un total de 269 eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento (tabla 2). Los EA hematológicos más frecuentes (de cualquier grado) fueron la neutropenia y anemia en el 73,3% y 55% de las pacientes respectivamente. La neutropenia con grado 3-4 ocurrió en el 36,67% de las pacientes. Los eventos adversos no hematológicos más comunes (de cualquier grado) fueron alteraciones en los niveles enzimáticos (45%), astenia (30%), infecciones (13,3%) y mucositis (11,6%). Los eventos no hematológicos grado 3 fueron astenia y alteraciones en los niveles de GGT (6,67% de las pacientes).

Un total de 31 (51,6%) pacientes necesitaron discontinuaciones intermitentes del tratamiento como consecuencia de los EA. El EA más común que condujo el retraso del tratamiento fue la neutropenia (92,2% de los eventos) seguido de trombocitopenia (6,49% de los eventos) e infecciones (5,19% de los eventos). La terapia de soporte más empleada para paliar los EA fueron la eritropoyetina y factor estimulante de colonias granulocíticas.

### DISCUSIÓN

Diversos estudios reafirman que la adición de inhibidores CDK4/6 junto a fulvestrant o inhibidores de la aromatasa, mejora significativamente la supervivencia de las pacientes con esta patología<sup>12-14</sup>.

En este estudio, se han seleccionado a las pacientes basándose en los criterios de selección del IPT, con intención de valorar la efectividad y perfil de seguridad de palbociclib en la práctica clínica respecto a los resultados obtenidos de los ensayos clínicos pivotaes que dieron la indicación al tratamiento.

Las pacientes del estudio, con un perfil similar al del ensayo PALOMA-3, tuvieron un mayor beneficio en SLP que los obtenidos en los resultados del ensayo clínico (17,9 meses vs 11,2 meses), sin embargo, esto no ocurrió con el subgrupo de pacientes semejantes al ensayo PALOMA-2 (21,18 meses vs 30,5 meses). No se pudo comparar los resultados de SG por falta de madurez en ninguna de las poblaciones estudiadas, ni en la población global<sup>8,11</sup>.

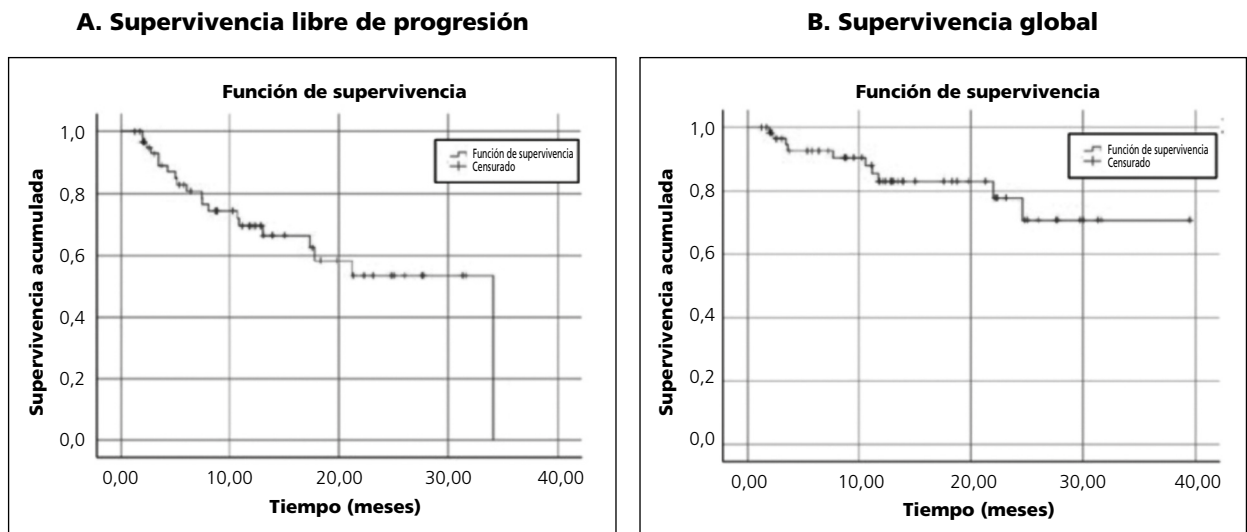
Otros estudios publicados en vida real, dan resultados heterogéneos con los obtenidos en nuestro estudio y en los EC. Tal es caso del estudio de Porte *et al.*, donde se incluían pacientes similares a los de nuestro estudio, obteniendo una mediana en SLP para la población general de 21,3 meses, o en pacientes en segunda línea endocrina, como en el estudio de Dhakal *et al.*, donde se obtiene un valor de mediana para la variable SLP de 2,9 meses<sup>15-17</sup>.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas**

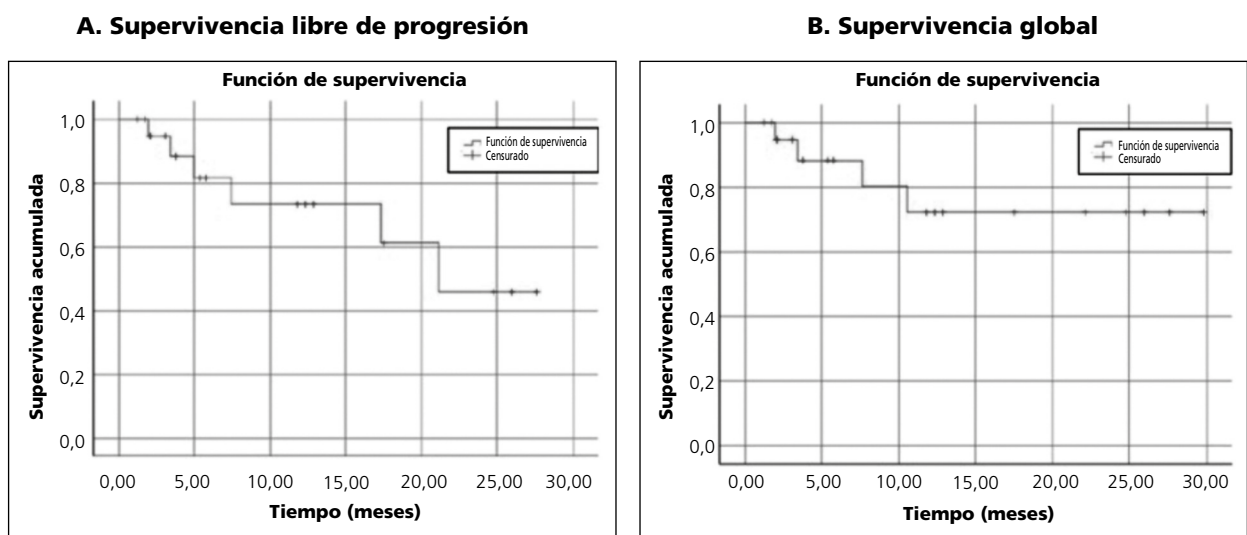
Características	Palbociclib (N=60)
<i>Edad</i>	
Mediana de edad (rango) – años	58,7 (31-81)
<65 años – n° (%)	41 (68,3)
≥65 años – n° (%)	19 (31,7)
<i>ECOG performance status – n° (%)</i>	
0	34 (56,7)
1	18 (30)
2	7 (11,6)
3	1 (1,6)
<i>Estado menopáusico – n° (%)</i>	
Pre/ Peri-	21 (35)
Post-	39 (65)
<i>Estado de biomarcadores</i>	
RHE	60 (100)
RHP	54 (90)
HER2-	60 (100)
<i>Expresión Ki67 – n° (%)</i>	
<30%	22 (36,6)
≥30%	26 (43,3)
Desconocido	12 (20)
<i>Estadio de la enfermedad al inicio del diagnóstico – n° (%)</i>	
I	8 (13,3)
II	13 (21,6)
III	20 (33,3)
IV	18 (30)
Desconocido	1 (1,7)
<i>Tipo de cáncer – n° (%)</i>	
Ductal	50 (83,3)
Infiltrante	8 (13,3)
Oculto	2 (3,3)
<i>Localización de las metástasis – n° (%)</i>	
Visceral	43 (71,7)
No visceral	
Óseo	41 (68,3)
<i>Terapia previa adyuvante o neoadyuvante – n° (%)</i>	
Quimioterapia	
Neoadyuvante	9 (15)
Adyuvante	30 (50)
Terapia adyuvante hormonal	
Tamoxifeno	20 (33,3)
Anastrozol	10 (16,7)
Letrozol	11 (18,3)
Exemestano	1 (1,7)
Goserelina	2 (3,3)
<i>Terapia hormonal junto palbociclib</i>	
Fulvestrant	31 (51,6%)
Letrozol	23 (38,3%)
Tamoxifeno	3 (5%)
Exemestano	2 (3,3%)
Anastrozol	1 (1,6%)

RHE: receptores hormonales de estrógenos; RHP: receptores hormonales de progesterona.

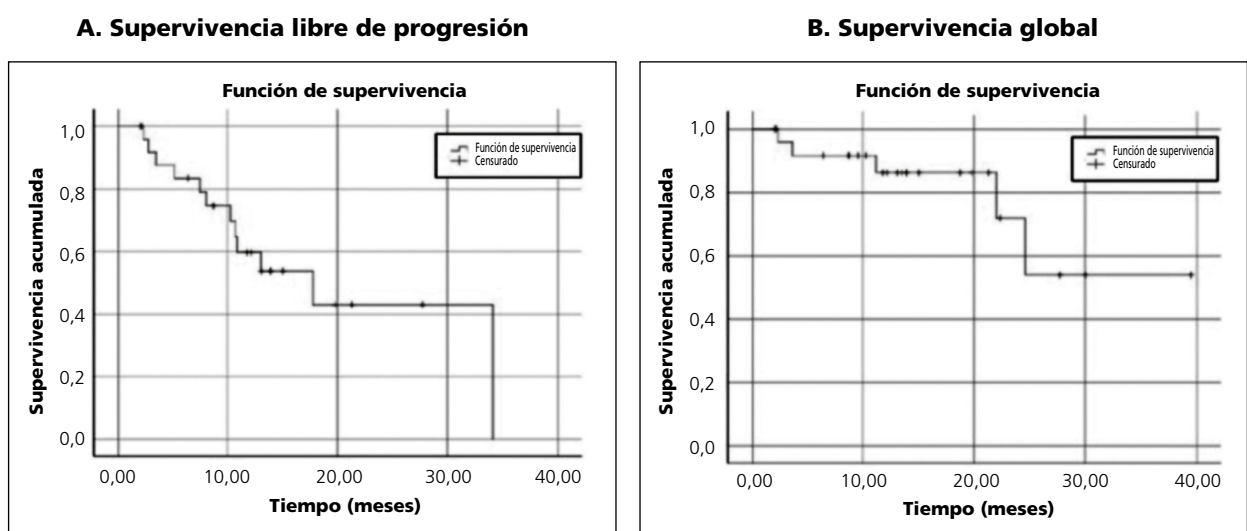
**Figura 1. Curvas de supervivencia. Global de los pacientes**



**Figura 2. Curvas de supervivencia. Pacientes postmenopáusicas en primera línea**



**Figura 3. Curvas de supervivencia. Pacientes post-/pre-/perimenopáusicas en segunda línea**



**Tabla 2. Reacciones adversas relacionadas con palbociclib**

Eventos	Grado			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	N° de pacientes (%)			
Alopecia	4 (6,7)	1 (1,7)		
Artralgias	1 (1,7)			
Anemia	28 (46,7)	10 (16,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Anorexia	5 (8,3)	1 (1,7)		
Astenia	17 (28,3)	5 (8,3)	3 (5)	
Cefaleas	2 (3,3)	1 (1,7)		
Conjuntivitis	1 (1,7)			
Crisis vaso-vagales	1 (1,7)			
Diarrea	4 (6,7)			
Disgeusia	2 (3,3)			
Edema	1 (1,7)			
Eritema	1 (1,7)			
Herpes	1 (1,7)			
Hipocalcemia	1 (1,7)			
Hipertensión arterial	1 (1,7)			
Incremento bilirrubina total	1 (1,7)			
Incremento GGT	13 (21,7)	2 (3,3)	1 (1,7)	
Incremento GOT	8 (13,3)			
Incremento GPT	5 (8,3)			
Incremento LDH	17 (28,3)			
Infecciones		8 (13,3)		
Mareo	1 (1,7)			
Mucositis	5 (8,3)	4 (6,7)		
Nauseas	4 (6,7)	2 (3,3)		
Neutropenia	25 (41,7)	31 (51,7)	21 (35)	1 (1,7)
Prurito	3 (5)			
Rash	1 (1,7)	1 (1,7)		
Síndrome mano-plantar	1 (1,7)			
Trombopenia	7 (11,7)	1 (1,7)	2 (3,3)	
Urticaria	1 (1,7)			
Vértigo	1 (1,7)	2 (3,3)		
Vómitos	3 (5)	2 (3,3)		

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; LDH: lactatodeshidrogenasa.

Con respecto al perfil de seguridad de palbociclib, más del 75% de las pacientes tuvieron neutropenia como efecto adverso más frecuente en los resultados de los ensayos, siendo también común en las pacientes de este estudio, pero con una incidencia menor (aproximadamente el 40%)<sup>8,9</sup>.

Las principales limitaciones del estudio son el diseño, la falta de tamaño muestral y el tiempo de observación. La ausencia de un comparador relevante nos impide valorar la magnitud del efecto con palbociclib en la práctica diaria. Además, la falta de madurez en SG al no alcanzar la me-

diana en ninguno de los tres escenarios, no nos permite comparar los resultados con los obtenidos en el ensayo PALOMA-3 (PALOMA-2 sin resultados maduros en SG). Por último, la falta de registro de los EA en la historia clínica digital, puede conllevar una infraestimación de los resultados en seguridad.

Sería interesante prolongar el seguimiento de nuestros pacientes para valorar futuros resultados en SG, añadiendo un comparador como ribociclib o abemaciclib con criterios de inclusión semejantes.

**CONCLUSIÓN**

Palbociclib, junto a un antiestrógeno o un inhibidor del estrógeno sintasa, supone una terapia efectiva en pacientes con CMm postmenopáusicas en primera línea endocrina y en pacientes post-, pre- y perimenopáusicas en segunda línea endocrina, consiguiendo obtener resultados relevantes en la supervivencia de los pacientes.

En cuanto al perfil de seguridad de palbociclib, la totalidad de los pacientes sufrieron de algún evento adverso, la mayoría de grado 1, sin embargo, un tercio de la población del estudio sufrieron neutropenia grado 3 como evento adverso más grave, siendo este el principal motivo de retraso del tratamiento y el empleo de terapia de soporte.

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

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2020 [citado 04/12/2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadios>.
2. González Lozano EAC. Palbociclib/Ribociclib En Cáncer de Mama Metastásico. Murcia: Informe Para La Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de La Región de Murcia; 2018.
3. Romarico I, Espinoza G, Villarreal C, et al. Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). GAMO. 2015;14(5):277-292. DOI: 10.1016/j.gamo.2015.11.001.
4. Finn RS, Crown JP, Ettl J, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Res. 2016;18(1):1-14. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
5. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-316. DOI:10.1056/NEJMoa1903765.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en cáncer de mama. Ma-

drid: AEMPS; 2018. [consultado 01/10/2020]. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-ibrance-cancer-mama.pdf?x17133>.

7. European Medicines Agency. Ficha técnica de palbociclib (Ibrance®) [Internet] [consultado 01/10/2020]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_es.pdf).
8. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303.
9. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209-219. DOI:10.1056/nejmoa1505270.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
11. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. DOI:10.1056/nejmoa1810527.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738-1748. DOI:10.1056/nejmoa1609709.
13. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-3646. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6155.
14. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585.
15. Serra F, Lapidari P, Quaquarelli E, Tagliarini B, Sottotetti F, Palumbo R. Palbociclib in metastatic breast cancer: Current evidence and real-life data. Drugs Context. 2019;8:1-16. doi:10.7573/dic.212579.
16. Porte B, Carton M, Lerebours F, et al. Real life efficacy of palbociclib and endocrine therapy in HR positive, HER2 negative advanced breast cancer. Breast. 2020;54:303-310. doi:10.1016/j.breast.2020.11.008.
17. Dhakal A, Matthews CM, Levine EG, et al. Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment. Clin Breast Cancer. 2018;18(6):e1401-e1405. doi:10.1016/j.clbc.2018.04.015.



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

# Implementación de un programa de optimización de la farmacoterapia en pacientes institucionalizados (ÓPTIMA)

**USARRALDE-PÉREZ A, CRUZ-MARTOS A, RAMÓN-GARCÍA JM, MEDINA-BUSTILLO B, PABLOS-MATEOS AI, SOLÓRZANO-MARTÍN AR**

Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Dirección Asistencial Sur. Gerencial Asistencial Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Madrid (España)

Fecha de recepción: 06/03/2021 - Fecha de aceptación: 06/04/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100005>

## RESUMEN

**Objetivo:** Las personas institucionalizadas en centros socio-sanitarios (CSS) tienen una mayor probabilidad de presentar más problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que el resto de la población. El objetivo del presente trabajo ha sido describir la implementación de un proceso de mejora continua (ciclo PDCA) de la prescripción farmacológica de pacientes institucionalizados en CSS concertados/ privados orientado a reducir los PRM.

**Metodología:** Tras una búsqueda bibliográfica, se seleccionaron varias recomendaciones sobre los PRM detectados con mayor frecuencia en los pacientes institucionalizados de nuestra área, que abarca aproximadamente 5.000 residentes en 55 CSS, y se identificaron aquellos que presentaban alguno de los PRM seleccionados. Posteriormente, se

constituyó un panel de expertos multidisciplinar para definir los objetivos del proyecto, realizar un análisis de causas y determinar posibles acciones de mejora.

**Resultados:** Tras presentarse el proyecto a los centros de salud (CS), se crearon comisiones ejecutivas entre los farmacéuticos de atención primaria, los profesionales de los CSS y de sus CS de referencia para adaptar las diferentes acciones de mejora. En el análisis intermedio se puede ver una reducción del 4,5% de los pacientes con algún PRM y del 5,2% de las prescripciones por paciente asociadas a los mismos. Debido al elevado número de pacientes institucionalizados, la revisión transversal de PRM permite disminuir la iatrogenia medicamentosa con los recursos disponibles. El ciclo de mejora continua PDCA, tras analizar la prevalencia de los PRM, nos permitirá implementar nuevas acciones o valorar iniciar el ciclo con otros PRM.

Palabras clave: **Farmacoterapia, polifarmacia, prescripción inapropiada, salud del anciano institucionalizado.**

## Implementation of a pharmacotherapy optimisation programme for institutionalised patients (ÓPTIMA)

### SUMMARY

**Objective:** People institutionalised in social and healthcare centres (SHCs) are more likely to present more drug related problems (DRPs) than the rest of the population. The aim of this study was to describe the implementation of a process of continuous improvement (PDCA cycle) of the pharmacological prescription of institutionalised patients in private/contracted SHCs to reduce DRPs.

**Method:** Following a literature search,

recommendations were selected on the most frequently detected DRPs in institutionalised patients in our area (approximately 5,000 residents in 55 SHCs). Those presenting any of the selected DRPs were identified. Subsequently, a multidisciplinary panel of experts was formed to define the objectives of the project, carry out an analysis of causes and determine possible actions for improvement.

**Results:** The project was presented to health centres (HCs) and executive

committees were set up between primary care pharmacists, professionals from SHCs and their reference HCs to adapt the different improvement actions. The interim analysis shows a 4.5% reduction in the number of patients with DRPs and a 5.2% reduction in the number of prescriptions per patient associated with DRPs. Due to the high number of institutionalised patients, the cross-sectional review of DRPs allows us to reduce drug iatrogenesis. The PDCA cycle will allow us to implement new actions or consider starting the cycle with other DRPs.

Key words: **Drug therapy, polypharmacy, inappropriate prescribing, health of institutionalized elderly.**

## INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de la población española se ha incrementado en las últimas décadas y además, es previsible que este incremento se siga produciendo en los próximos años<sup>1</sup>. El aumento de la esperanza de vida conlleva el incremento de enfermedades crónicas y, en consecuencia, de la multimorbilidad en la población más mayor. Esta multimorbilidad, junto con la fragilidad y los cambios fisiológicos debidos al aumento de la edad, son los responsables de la polimedición en dicha población<sup>2</sup>.

Las personas institucionalizadas en centros sociosanitarios (CSS) presentan, respecto a la población general, una mayor tasa de envejecimiento, comorbilidades y polimedición. Por este motivo, existe una mayor probabilidad de que presenten más problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que el resto de la población<sup>2,3</sup>.

El estudio sobre eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios (EARCAS) identificó los errores de medicación más frecuentes, siendo en este orden: falta de cumplimiento por el paciente, medicación innecesaria, omisión de dosis o de medicamentos, duración incorrecta y técnicas de administración incorrectas. Además, entre las posibles actuaciones para su prevención, se incluyó la necesidad de la revisión de la medicación por parte de un farmacéutico<sup>4</sup>. Debido a la complejidad de estos pacientes y de sus tratamientos, la integración del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención sociosanitaria contribuye de manera significativa en la prevención de PRM y en la mejora de la efectividad, la seguridad y la eficiencia de los tratamientos<sup>2,3</sup>.

En la Comunidad de Madrid, dentro de su programa "Proceso Asistencial Integrado del Paciente Crónico Complejo", implantado en 2017, se incluyó el Programa de Revisión de Tratamiento por parte del farmacéutico de atención primaria, en el que los pacientes institucionalizados han sido prioritarios durante estos últimos años<sup>5</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir la implementación de un proceso de mejora continua de la prescripción farmacológica de pacientes institucionalizados en CSS concertados/privados, orientado a reducir los problemas relacionados con la medicación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Debido al elevado número de pacientes institucionalizados en CSS privados-concertados de nuestra área (aproximadamente 5.000 pacientes en 55 CSS), en una de las unidades de farmacia del Servicio de Farmacia de Atención Primaria, se planteó implementar una estrategia de mejora de la prescripción farmacológica de estos pacientes orientada a reducir los PRM de la manera más eficiente posible. Para ello, se optó por una revisión de tratamiento tipo "tala selectiva" por fármacos, en la cual se aplica de forma generalizada una recomendación sobre un medicamento a un grupo de pacientes concretos<sup>6</sup>.

Los farmacéuticos de atención primaria (FAP) realizaron una revisión bibliográfica sobre estudios publicados en PubMed (Medline), IBECs, COCHRANE y MEDES con las palabras clave "problemas relacionados con los medicamentos", "errores de medicación", "residencias" y "centros sociosanitarios", y consultaron a los médicos de familia (MF) que habitualmente atienden a pacientes institucionalizados, los PRM que más comúnmente identificaban en estos pacientes. Con esta información, los FAP conformaron una pro-

puesta inicial de siete recomendaciones, priorizando criterios de factibilidad de implementación y prevalencia de PRM asociados, las cuales se definen a continuación:

1. Sustituir paracetamol 1 g por 500-650 mg: la eficacia analgésica de la dosis de 1 g comparada con la de 650 mg es pequeña y se ha comprobado sólo para algunas indicaciones. Además, debido a los casos descritos de hepatotoxicidad asociada a la administración de paracetamol, no se recomienda superar la dosis por toma de 650 mg<sup>7-9</sup>.
2. Sustituir ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg por 100 mg: el uso de antiagregantes en prevención secundaria se considera criterio START, sin embargo, dosis de AAS superiores a 160 mg cada 24 horas aumentan el riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia (criterio STOPP)<sup>10</sup>. Además, de acuerdo con la lista de medicamentos potencialmente inapropiados de la Comunidad de Madrid, no se recomienda superar los 100 mg<sup>11</sup>.
3. Sustituir presentaciones bucodispersables por formulaciones convencionales: los pacientes con síndrome de Sjögren, xerostomía o tratados con principios activos anticolinérgicos pueden tener problemas con la disgregación de estos comprimidos, pudiendo alterar a la biodisponibilidad del principio activo<sup>12</sup>.
4. Sustituir presentaciones efervescentes por formulaciones convencionales: existe mayor riesgo de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes que reciben medicamentos con alto contenido en sodio (formulaciones efervescentes). Estos eventos son debidos en gran parte a un aumento del riesgo de hipertensión y accidente cerebrovascular, por lo que la prescripción de estas formulaciones se debe hacer con precaución<sup>13</sup>.
5. Deprescribir antiespasmódicos urinarios: sus principales efectos secundarios se deben a su actividad anticolinérgica y en general son dosis dependientes (sequedad de boca, visión borrosa, dispepsia, estreñimiento, confusión mental, taquicardia). Además, algunos estudios recientes han asociado su uso a un incremento del deterioro cognitivo, demencia a largo plazo, caídas y mortalidad, siendo los pacientes de edad avanzada, frágiles y polimeditados, más susceptibles de padecer estos efectos<sup>14,15</sup>. Tampoco está recomendado su uso en pacientes con demencia, asociados a inhibidores de acetilcolinesterasas, por antagonismo en su mecanismo de acción (criterios STOPP)<sup>10,16,17</sup>.
6. Revisar las prescripciones de hierro crónico oral (más de 3 meses): en pacientes con anemia ferropénica se debe investigar la causa subyacente. Estos pacientes deben recibir suplementos de hierro 3-6 meses tras la normalización de las cifras de hemoglobina. Si no hay respuesta al tratamiento, habría que sospechar incumplimiento terapéutico, malabsorción, balance negativo por pérdidas superiores a la absorción o un diagnóstico incorrecto<sup>18</sup>.
7. Valorar sustituir inhaladores de polvo seco (IPS) por inhaladores presurizados: cuando la técnica de inhalación es la correcta, no hay diferencias en eficacia entre los distintos dispositivos. Sin embargo, en personas mayores, se recomienda el uso de cartuchos presurizados con cámaras espaciadoras ya que los IPS requieren unos flujos inspiratorios muy altos<sup>19,20</sup>.

A partir de esta información, se planteó un proyecto de calidad siguiendo la metodología del ciclo de mejora PDCA (Plan-Do-Check-Action) con el fin de que fuera un proyecto continuado en el tiempo que permitiera volver a iniciar el ciclo con nuevos PRM.

Para desarrollar este proyecto fue necesario analizar los datos reales del ámbito de acción de la unidad de farmacia. Para ello, a través de la historia clínica electrónica de atención primaria se obtuvo un listado de todos los pacientes institucionalizados y mediante el desarrollo de una base de datos con el programa BusinessObject® (que permite extraer datos de las recetas facturadas) se identificaron aquellos residentes que presentaban alguno de los PRM seleccionados. El procesamiento de datos se realizó con el programa Microsoft Office Excel, mediante el cual se hizo un análisis descriptivo de los PRM.

Posteriormente, se constituyó un panel de expertos multidisciplinar constituido por MF, médicos de CSS, un farmacéutico de CSS públicos, un geriatra, un enfermero de atención primaria (AP) y un FAP. El objetivo de dicho panel de expertos era consensuar la idoneidad de estas siete intervenciones previamente seleccionadas y trabajar los siguientes pasos del proceso: definición de los objetivos, análisis de causas y determinación de posibles acciones de mejora.

Los objetivos principales acordados fueron reducir un 25% el número total de pacientes institucionalizados con estos PRM y un 30% el número total de prescripciones asociadas a los PRM. Como objetivo secundario, se determinó analizar el grado de aceptación por parte de los profesionales de cada una de las intervenciones seleccionadas.

Se realizó un análisis de causas siguiendo la metodología del diagrama de Ishikawa y se clasificaron las causas como abordables o no abordables (tabla 1).

Sobre las causas abordables, se propusieron distintas acciones de mejora, que se priorizaron asignándoles a cada una de ellas una puntuación entre 1 y 5 en función de su efectividad, eficiencia, aceptabilidad y factibilidad.

Como se puede ver en la tabla 2, las acciones que se consideraron prioritarias de mayor a menor puntuación fueron: realizar una sesión formativa específica sobre los PRM seleccionados, crear huecos específicos en la agenda de los MF para revisar el tratamiento de los pacientes institucionalizados, establecer un canal de comunicación ágil entre los profesionales de diferentes ámbitos (centro de salud, CSS y hospital) implicados en la farmacoterapia del paciente, establecer un profesional responsable de la conciliación de la medicación del paciente, crear un protocolo de actuación para abordar los PRM identificados, elaborar un *check-list* de recomendaciones de revisión del tratamiento, difundir la misma información farmacoterapéutica a todos los profesionales sanitarios de los distintos ámbitos y realizar reuniones periódicas entre el equipo de CSS y de AP.

**Tabla 1. Causas identificadas a partir del diagrama de Ishikawa**

<b>Causas relacionadas con los recursos</b>
<b>Abordables</b>
- Falta de tiempo del MF para revisar al paciente institucionalizado:
Falta de formación
Falta de huecos específicos en la agenda para atender pacientes institucionalizados
<b>No abordables</b>
- Falta de recursos humanos
- Elevada presión asistencial
- Falta de sistemas de ayuda a la prescripción
<b>Causas relacionadas con los profesionales</b>
<b>Abordables</b>
- Problemas de acceso de los profesionales de CSS a fuentes de información
- Falta de formación
- Cronificación del tratamiento sin revisión exhaustiva del mismo
- Falta de motivación de profesionales de CSS
<b>Causas relacionadas con el cliente externo (paciente)</b>
<b>Abordables</b>
- Resistencia al cambio de tratamiento por parte del paciente y/o la familia
<b>No abordables</b>
- Elevada complejidad clínica
<b>Causas relacionadas con la organización interna</b>
<b>Abordables</b>
- Falta de circuitos de comunicación
- Déficit de información sanitaria actualizada del paciente:
Falta de registro por MF: falta de tiempo, no existe un procedimiento establecido para el registro, no se considera prioritario
-Falta de revisión del tratamiento:
Falta de protocolización de revisión del tratamiento de pacientes institucionalizados
Falta de conciencia de responsabilidad compartida entre MF y médico de CSS
<b>No abordables</b>
- Ausencia de historia clínica común para todos los ámbitos
<b>Causas relacionadas con la organización externa</b>
<b>Abordables</b>
- Dificultad para el acceso a la información que no está en la historia clínica electrónica:
Algunos informes de alta tras ingreso o de consultas no se encuentran en la historia clínica
No se entrega informe en papel al paciente
- Elevado número de profesionales intervienen en la farmacoterapia del paciente
- La prescripción electrónica facilita la comisión de errores
<b>No abordables</b>
- Recambio elevado de los profesionales de CSS: condiciones laborales poco favorables

CS: centro de salud; CSS: centro sociosanitario; MF: médico de familia.

**Tabla 2. Acciones de mejora propuestas y porcentaje de puntuación asignada**

Acciones de mejora propuestas	Puntuación (%)
Impartir una sesión específica sobre los PRM detectados	7,0%
Crear huecos específicos en la agenda del MF para los pacientes de CSS	6,8%
Establecer un canal de comunicación ágil entre los profesionales de diferentes ámbitos (CS, CSS y hospital)	6,7%
Establecer un responsable de la conciliación del tratamiento del paciente	6,4%
Crear un protocolo de actuación para resolver los PRM detectados	6,4%
Elaborar un protocolo tipo "check-list" de recomendaciones de revisión de tratamiento	6,4%
Difundir la misma información farmacoterapéutica a todos los profesionales sanitarios de los distintos ámbitos	6,1%
Realizar reuniones periódicas entre el equipo de CSS y el equipo de AP	6,1%
Impartir una sesión sobre aspectos generales de prescripción en ancianos	5,9%
Invitar a los profesionales de los CSS a las sesiones de farmacoterapia del CS	5,9%
Concienciar sobre la necesidad de estipular fecha fin en tratamientos agudos	5,8%
Concienciar sobre la conveniencia de no sobrepasar los 6 meses en la renovación de tratamientos crónicos	5,7%
Analizar los problemas relacionados con la disponibilidad de los informes al alta o de consultas en las diferentes comisiones de coordinación	5,6%
Notificar posibles errores de medicación detectados	5,2%
Elaborar un documento de ayuda sobre "búsquedas online"	4,8%
Realizar diferentes intervenciones comunitarias en los CSS para los pacientes y sus familiares	4,8%
Analizar los datos de indicadores de prescripción de los pacientes institucionalizados	4,3%

AP: atención primaria; CS: centro de salud; CSS: centro sociosanitario; MF: médico de familia; PRM: problema relacionado con la medicación.

Una vez seleccionadas las acciones de mejora, se diseñó un plan de acción que contemplaba establecer la temporalidad de las intervenciones, un cronograma de las diferentes etapas, un circuito de actuación adaptable según el CS-CSS y unos indicadores de actividad/resultados.

## RESULTADOS

En marzo de 2019, se realizó un análisis inicial de situación. Se cuantificaron 4.983 pacientes institucionalizados en 51 CSS. De ellos, en 3.019 pacientes (60,6%) se identificó, como mínimo, uno de los PRM seleccionados. El número de

prescripciones susceptibles de intervención fue de 4.222. El porcentaje de pacientes susceptibles de cada intervención se puede ver en la figura 1.

En la fase de implantación, a lo largo de 2019, se presentó el proyecto a los MF de los CS de la zona que daban asistencia a CSS privados/concertados y se iniciaron las comisiones ejecutivas en cada CS entre los FAP, los profesionales de los CSS y de sus CS de referencia con el objetivo de valorar el proyecto y adaptar las diferentes acciones de mejora a las particularidades de trabajo de cada centro.

Posteriormente, sobrevino la pandemia del COVID-19 y se crearon unidades específicas de atención a residencias (UAR) constituidas por MF y enfermeros de AP. Debido a la situación epidemiológica, el proyecto se retrasó y tuvo que adaptarse. Estas UAR se incorporaron al proyecto y, tras valorarlo conjuntamente con los FAP, se reorganizó, eliminando una de las 7 recomendaciones iniciales y añadiendo 4 nuevas, que se consideraron también muy frecuentes y factibles. Las recomendaciones que se incluyeron fueron:

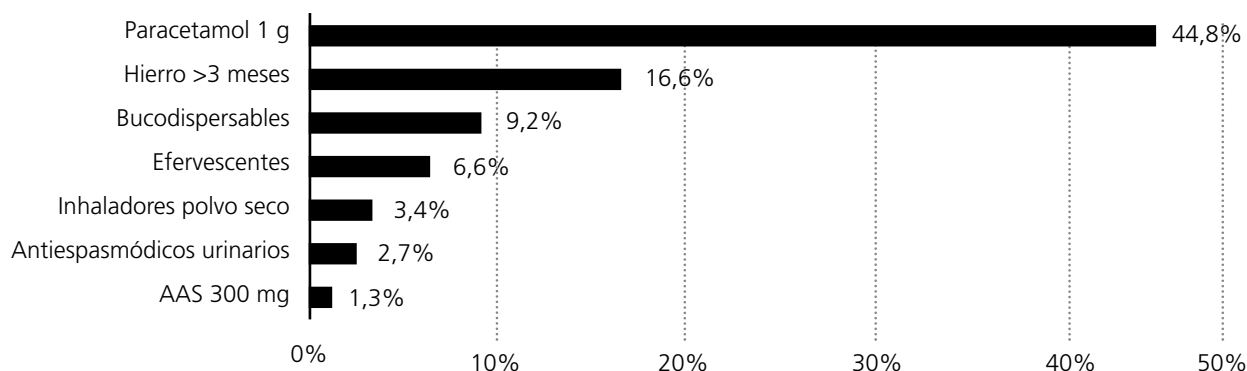
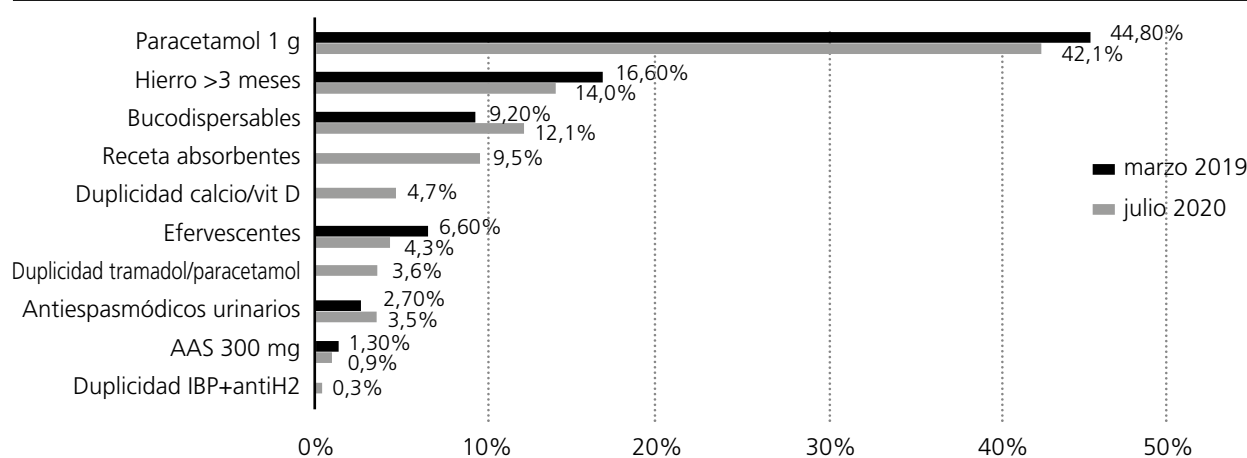
1. Deprescribir los absorbentes en el módulo único de prescripción, ya que la compra y el suministro de absorbentes se realiza de manera centralizada.
2. Evitar las duplicidades de las presentaciones con asociación de calcio y vitamina D con las presentaciones de cada principio activo por separado.
3. Evitar las duplicidades de las presentaciones con asociación de tramadol y paracetamol con las presentaciones de cada principio activo por separado.
4. Evitar la duplicidad terapéutica de inhibidores de la bomba de protones con anti-H2.

Se excluyó la recomendación de sustituir los IPS ya que era necesario valorar presencialmente el manejo de los dispositivos por parte de los pacientes, así como la realización de espirometrías, en algunos casos, y la situación epidemiológica no lo hacía posible.

En julio de 2020, se realizó un análisis intermedio de los diez PRM finalmente seleccionados. En esta ocasión, los propios CS proporcionaron los listados de los residentes, ya que la situación epidemiológica del momento dificultaba la posibilidad de mantener actualizado el lugar de residencia en la historia clínica electrónica de AP. Se identificaron 5.069 pacientes institucionalizados en 57 CSS, de los cuales, en 3.114 pacientes (61,4%) se detectó, como mínimo, uno de los PRM acordados. El número de prescripciones susceptibles de intervención fue de 4.824. El porcentaje de pacientes susceptibles de cada intervención en ambos meses (marzo 2019 y julio 2020) se puede observar en la figura 2. En dicho gráfico, podemos ver como se empieza a notar una tendencia descendente en el porcentaje de pacientes susceptibles de cada intervención, y más concretamente, en los casos de paracetamol 1 g, hierro crónico, presentaciones efervescentes y AAS 300 mg. Si comparamos únicamente las 6 intervenciones que se mantuvieron desde el inicio del proyecto hasta julio, se ha conseguido reducir un 4,5% el porcentaje de pacientes con algún PRM (59,6% vs 56,9%) y un 5,2% las prescripciones por paciente asociadas a los mismos (0,81 vs 0,77).

Probablemente, debido a la pandemia, los resultados se han visto afectados y por ello se ha ralentizado la consecución de los objetivos marcados. Actualmente el proyecto sigue en marcha con la intención de continuarse hasta conseguir los objetivos propuestos, para lo cual se seguirán realizando análisis periódicos de evolución de resultados.



**Figura 1. Porcentaje de pacientes institucionalizados susceptibles de intervención (marzo 2019)****Figura 2. Pacientes susceptibles de intervención (marzo 2019 y julio 2020)**

## DISCUSIÓN

Este proyecto se ha realizado a partir de los conocimientos disponibles y de un análisis de situación previo, en un escenario con un elevado número de pacientes, un elevado número de CSS con gran dispersión geográfica, diversificación en su tamaño y en su tipología asistencial.

Según la bibliografía, la revisión de la medicación debe realizarse cada 6 meses en pacientes mayores polimedicados que consumen 4 o más medicamentos y al menos una vez al año para el resto de pacientes<sup>21</sup>. Sin embargo, tal y como se ha explicado anteriormente, debido a la situación sociosanitaria de los residentes de nuestra área, se consideró más oportuno realizar una revisión tipo "tala selectiva" de los principales PRM detectados y realizar recomendaciones fácilmente modificables, lo que permitiría disminuir la iatrogenia medicamentosa en un mayor número de población con los recursos disponibles<sup>22</sup>. En este contexto, es importante la integración de diversos profesionales en un equipo multidisciplinar, ya que permite mejorar los procedimientos de trabajo, logrando una atención centrada en el paciente.

Como posibles limitaciones del proyecto, cabe mencionar la implementación en distintos tiempos en los diferentes centros tanto en época previa al COVID como en época COVID y con distintos profesionales sanitarios. Debe tenerse en cuenta que no se analiza una muestra estable de pacientes en el tiempo, sino los pacientes institucionalizados a la fecha de análisis, por lo que puede existir un sesgo debido a la variabilidad de los pacientes al existir un continuo flujo de pacientes en CSS que hace que no siempre se puedan obtener

datos del antes-después con la misma población. Otra limitación es que en el análisis inicial y en el intermedio, no se obtuvo el listado de pacientes de la misma fuente, lo cual puede ser también un sesgo, y esto se debe principalmente a que actualmente, no existe un registro unificado de pacientes institucionalizados. Igualmente, cabe mencionar la necesidad que ha existido de individualizar las acciones de mejora no sólo por CS sino también por CSS debido a la casuística de cada centro, en cuanto al tipo de gestión y recursos disponibles, así como a los diferentes tipos de circuitos de prescripción y dispensación de la medicación en cada CSS.

## CONCLUSIONES

Este proyecto pretende optimizar la farmacoterapia de los pacientes institucionalizados en CSS privados/concertados, promoviendo el uso racional del medicamento y mejorando la calidad del perfil de prescripción. Debido a que se trata de un proyecto enmarcado en un ciclo de mejora continua, mediante su seguimiento en el tiempo, nos permitirá conocer la prevalencia de los PRM seleccionados, pudiendo implementar nuevas acciones de mejora si fuera necesario o valorar iniciar el ciclo con nuevos PRM, una vez que se haya asentado este conocimiento en los prescriptores, más allá del propio paciente, de manera que las prescripciones futuras de los medicamentos implicados se realicen correctamente.

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

**BIBLIOGRAFÍA**

- Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población 2020-2070. Notas de prensa Instituto Nacional de Estadística (INE). 2020. [Citado 02/10/2020]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/pp\\_2020\\_2070.pdf](https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf).
- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015. [Citado 02/10/2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf?sequence=1).
- Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Posicionamiento SEFAP en la atención farmacéutica a centros sociosanitarios. 2020. [Citado 05/10/2020]. Disponible en: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2020/09/Posicionamiento-SEFAP-en-la-atencion-farmacologica-a-centros-socio-sanitarios.pdf>.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio EARCAS: eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. 2011. [Citado 06/10/2020]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/e-epidemiologicos/2009/>.
- Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Servicio Madrileño de Salud. Proceso asistencial integrado del paciente crónico complejo. 2017. [Citado 14/10/2020]. Disponible en <https://www.comunidad.madrid/transparencia/informacion-institucional/planes-programas/estrategia-atencion-personas-enfermedades-cronicas>.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Paciente crónico, polifarmacia y transiciones asistenciales (Parte II): adecuación, adherencia y desprescripción. SEFH Informa. 2020. [Citado 09/12/2020]. Disponible en: <http://blog.sefh.es/paciente-cronico-polifarmacia-transiciones-asistenciales-parte-ii-adequacion-adherencia-desprescripcion/>.
- García-Muñoz C, Rivas-Clemente FPJ, Fernández-Esteban I, Calleja-Hernández MA. Programa para la adecuación del uso de paracetamol a dosis menores y más seguras: implantación y resultados. Aten Primaria. 2019;51(5):314-6. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.011>.
- Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration Department of Health and Human Services. Recommendations for FDA Interventions to Decrease the Occurrence of Acetaminophen Hepatotoxicity. [Citado 10/03/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4429b1-02-FDA.pdf>.
- Health Canada. Acetaminophen. Learn about acetaminophen, how to safely use it and its health risks, including potential overdose. [Citado 10/03/2019]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medical-devices/acetaminophen.html>.
- Gallo C, Vilosio J. Actualización de los criterios STOPP-START, una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. Evid Act Pract Ambul. 2015;18(4):124-9. <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6366>.
- Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Servicio Madrileño de Salud. Guía Farmacogeriátrica. Patología cardiovascular y hematológica. 2017. <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Gua%20farmacogeriatica%2011-Patologia%20Cardiovascular%20y%20Hematologica.pdf>.
- Fernandes Tavares DF, Espada García JI, Martín Sabroso C, Gil Alegre ME, Torres Suárez AI. Comprimidos bucodispersables: ventajas terapéuticas y tecnológicas de elaboración Ars Pharm. 2009;50:153-67. <http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/viewFile/4897/4700>.
- 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6954>.
- Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations Between Drug Burden Index and Falls in Older People in Residential Aged Care. J Am Geriatr Soc. 2011;59(5):875-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21539525>.
- Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc. 2011;59(8):1477-83. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x>.
- Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(7):1485-96. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3>.
- Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Servicio Madrileño de Salud. Guía Farmacogeriátrica. Terapia genitourinaria. 2017. <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Gua%20farmacogeriatica%20114-Patologia%20Genitourinaria.pdf>.
- Gobierno Vasco. Departamento de Salud. Osakidetza. Tratamiento de las anemias por déficit de hierro y de vitamina b12. INFAC. 2018;26(4) [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2018/es\\_def/adjuntos/INFAC-Vol-26-4\\_anemia-hierro-vitamina-B12.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC-Vol-26-4_anemia-hierro-vitamina-B12.pdf).
- Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Escuela Andaluza de Salud Pública. Dispositivos de inhalación para asma y EPOC. CADIME. 2018; 33(2) [https://www.cadime.es/images/documentos\\_archivos\\_web/BTA/2018/CADIME\\_BTA\\_33\\_02\\_.pdf](https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2018/CADIME_BTA_33_02_.pdf).
- Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Servicio Madrileño de Salud. Guía Farmacogeriátrica. Aparato respiratorio. 2017. <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Gua%20farmacogeriatica%20110-Patologia%20Respiratoria.pdf>.
- Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. BMJ. 2008;336(7644):606-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.39503.424653.80>.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. JAMA Internal Medicine. 2015;175(5):827-34. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>.



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

# Indicadores basados en consumo en una Unidad de Cuidados Intensivos sin implantación de PROA

PLASENCIA GARCÍA I<sup>1</sup>, TÉVAR ALFONSO E<sup>1</sup>, FERRER MACHÍN A<sup>1</sup>, BETANCOR GARCÍA T<sup>1</sup>, MERINO ALONSO J<sup>1</sup>, MARTÍN VELASCO M<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

Fecha de recepción: 09/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100006>

## RESUMEN

**Objetivo:** Medir los indicadores del uso hospitalario de antibióticos basados en datos de consumo, comparando datos entre 2018 y 2019 en una Unidad de Medicina Intensiva de un hospital de tercer nivel sin implantación de Programas de Optimización de Antibióticos (PROA).

**Métodos:** Asignar un valor a cada indicador evaluado en base a datos de consumo empleando los datos del programa de gestión del Servicio de Farmacia y las DDD por cada 100 estancias. En base a la diferencia de las medias obtenidas entre 2018 y 2019 se calculó la significación estadística mediante la t-Student de medidas pareadas.

**Resultados:** Se evaluaron 13 indicadores, de los cuales sólo 2 (15%) presentaron diferencias estadísticamente significativas, el consumo de fluorquinolonas y el ratio fluconazol/equino-candinas, mostrando una evolución positiva.

**Conclusiones:** El empleo de estos indicadores deberían estandarizarse para la evaluación de las políticas antibióticas de los centros, lo que serviría para establecer comparaciones entre centros de similares características o bien la evolución temporal para un mismo centro y/o servicio. Esto permitiría detectar puntos críticos y establecer acciones de mejora, entre ellas la creación de equipos PROA, especialmente en unidades de pacientes críticos.

Palabras clave: **Indicadores, PROA, antimicrobianos, UCI.**

## *Indicators based on consumption in an intensive care unit without antimicrobial stewardship programs implementation*

### SUMMARY

**Objective:** The aim of our study is to calculate the indicators of hospital use of antimicrobial agents based on consumption, comparing data from 2018 with data from 2019 in an Intensive Care Unit of a third level hospital without an stewardship program.

**Methods:** Retrospective study in which we assigned a value to each indicator

based on consumption using DDD per 100 bed-stays. Data was obtained using the pharmacy management software. Statistical analysis was performed by t-Student test based on the difference of means obtained in 2018 and 2019 respectively.

**Results:** 13 indicators were evaluated, only 2 of them (15%) showed a statistically significant difference between

periods, the consumption of fluoroquinolones and the fluconazole/ echinocandin ratio, both showing a positive evolution.

**Conclusions:** The use of these indicators should be standardized in order to evaluate antibiotic policies, which will help establishing comparisons between centers of specific characteristics or studying the temporal evolution for the same center and/or service. This will allow detecting critical points and establishing improvement actions, including the creation of stewardship programs, especially in critical care units.

Key words: **Indicator, ASP, antimicrobians, Intensive.**

## INTRODUCCIÓN

El indicador de calidad es un instrumento de medición cuantitativa que permiten evaluar la calidad de los procesos. Miden el nivel de cumplimiento de las especificaciones establecidas para una determinada actividad o proceso, sirviendo como guía para controlar y valorar la calidad de

aspectos importantes de la práctica asistencial. Los indicadores pueden clasificarse en:

1. Indicadores de estructura: miden cómo está organizado y equipado el sistema de salud, observando si los recursos están disponibles y en condiciones para facilitar la atención al usuario. Evalúan aspectos relacionados con los recursos tecnológicos,

humanos, financieros y materiales, necesarios para la práctica asistencial, así como la estructura organizativa.

2. Indicadores de proceso: analizan la manera en que se desarrolla la práctica asistencial, realizada con los recursos disponibles, protocolos y evidencia científica.

3. Indicadores de resultado: miden las consecuencias del proceso asistencial, en términos de mortalidad, complicaciones, calidad de vida, etc.<sup>1</sup>

Desde la introducción de los antibióticos, se ha comprobado cómo los microorganismos pierden, con el tiempo, su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia<sup>2,3</sup>. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero cabría destacar la transmisión horizontal así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos<sup>4</sup>. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década<sup>5,6</sup>, indican que este modelo no puede mantenerse.

En la práctica clínica, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos. Se estima que en Europa fallecieron aproximadamente 25.000 personas en 2008 en relación con infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años<sup>7</sup>. Según la OCDE se estima que en España morirán más de 78.000 personas a causa de la resistencia bacteriana de aquí al año 2050. La mayoría de estas muertes estarán provocadas por un uso excesivo e inadecuado de los antibióticos y tres cuartas partes de estos fallecimientos serían evitables. El documento de consenso<sup>8</sup> elaborado por las Sociedades científicas GEIH-SEIMC (Grupo de estudio de infecciones hospitalarias de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria) y SEMSPH (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene) sobre los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles, define como objetivos de estos programas: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí las resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. Las principales recomendaciones para lograr estos objetivos son la constitución de un equipo multidisciplinario experto en el correcto manejo de antibióticos, dependiente de la Comisión de Infecciones, contando con el apoyo institucional y debiendo incluir indicadores para la evaluación de sus resultados y su impacto.

Atendiendo a los objetivos de los PROA se han formulado indicadores de resultados clínicos como disminución de la incidencia de enfermedad por *Clostridium difficile*<sup>9</sup>, así como de la mortalidad y de la estancia hospitalaria en infecciones seleccionadas<sup>10</sup>. También se han propuesto indicadores de resultados ecológicos plasmados en la disminución de las tasas de resistencias bacterianas a los antibióticos<sup>10,11</sup>. Estos indicadores sin duda son necesarios, aunque difíciles de valorar, porque sus resultados son variables multifactoriales cuya vinculación con el uso adecuado de los antimicrobianos no es directa ni inmediata. Por otra parte, se han definido indicadores de proceso, por ejemplo para calibrar

la calidad del uso de los antimicrobianos en los hospitales, se han empleado auditorías o encuestas de prevalencia<sup>12</sup>. Sin embargo, su utilidad está limitada por la elevada carga de trabajo que acarrearán y por la falta de estandarización de la evaluación de la prescripción<sup>13,14</sup>.

La monitorización del consumo de antimicrobianos es una de las actividades descritas en los PROA<sup>8</sup>. Su función es detectar puntos susceptibles de acciones de mejora y evaluar el impacto de intervenciones a través de la comparación entre hospitales del mismo nivel y el análisis de series temporales en un mismo centro, así como servir de soporte para el estudio del impacto ecológico<sup>15,16</sup>. Sin embargo, los indicadores de consumo de antimicrobianos en el ámbito de la Atención especializada no estaban definidos, hasta que José María Gutiérrez-Urbón y cols.<sup>17</sup> identificaron unos indicadores del uso de antimicrobianos en los hospitales mediante el análisis comparativo de los datos de consumo entre hospitales del mismo nivel por medio del juicio colectivo de un grupo de expertos. Estos indicadores por tanto, no van a tener un estándar establecido, sino que adquieren valor por la comparación con hospitales del mismo nivel o en su evolución temporal.

Se ha demostrado que la administración precoz de antimicrobianos con espectro adecuado influye en la evolución favorable de los pacientes críticos<sup>18</sup>, especialmente en sepsis. En los últimos años, se ha constatado también el aumento del desarrollo de resistencias bacterianas, siendo este problema más acuciante en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>19</sup>, por lo que en estos pacientes, la elección del tratamiento antibiótico y su adaptación mediante el ajuste o desescalada a cada momento de la evolución, debe ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas de los antimicrobianos, así como de las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos<sup>20</sup>. El objetivo de esta investigación es obtener los indicadores de consumo definidos por José María Gutiérrez-Urbón y cols.<sup>17</sup> en una UCI donde aún no se ha implantado el PROA comparando los años 2018 y 2019.

## OBJETIVO

Evaluación de indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo en la Unidad de Cuidados Intensivos sin implantación de PROA en un hospital de tercer nivel comparando temporalmente los años 2018 y 2019.

## MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se calcularon los indicadores recomendados por un panel de expertos formado por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) mediante un método Delphi modificado, correspondientes a los años 2018 y 2019 del Servicio de Medicina Intensiva de adultos en un hospital de tercer nivel. Estos indicadores se basan en el consumo de uso hospitalario de antimicrobianos utilizando datos agregados por Servicio, principio activo y forma farmacéutica, en este caso con temporalidad trimestral correspondiente a 2018 y 2019. Nuestro centro se trata de un hospital general de gestión pública con 1.066 camas y un área de influencia de 490.696 habitantes con una Unidad de Cuidados Intensivos de 30 camas. Los datos de consumo se obtuvieron del programa de gestión económica del Servicio de Farmacia, Farmatools®, así como las dosis diarias

definidas (DDD) por cada 100 estancias (E), siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Estudios de Utilización de Medicamentos. La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Las estancias se obtuvieron del Servicio de Gestión Sanitaria. En la tabla 1 se describen los indicadores analizados, su definición y utilidad. El análisis estadístico se realizó con SPSS/PC (versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc, Chicago, IL). La prueba de Kolmogórov-Smirnov se utilizó para evaluar la distribución normal de los indicadores evaluados. La prueba t-test de medidas pareadas se empleó como contraste de hipótesis para evaluar el

cambio entre los resultados de los indicadores entre 2018 y 2019. Un valor de  $p \leq 0,05$  se consideró significativo para la prueba de contraste de hipótesis.

## RESULTADOS

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para cada indicador evaluado distribuidos trimestralmente, así como la diferencia entre las medias anuales y el valor de la significación estadística.

Cabe destacar como indicadores con resultados negativos, el aumento en el consumo global de antimicrobianos, incluyendo antifúngicos, el escaso consumo de metronidazol, consumo preferente de fluorquinolonas frente a macrólidos, y escasa realización de terapia secuencial. Este bajo ratio de metronidazol frente a otros podría justificarse por el perfil de nuestro centro, donde los pacientes postopera-

**Tabla 1. Relación, definición y utilidad de los indicadores de consumo<sup>17</sup>**

Indicador	Definición	Utilidad
Consumo global de antimicrobianos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E antibacterianos (J01)	Justificado por la relación entre el consumo de antibacterianos y la selección y diseminación de resistencias bacterianas
Consumo global de antifúngicos sistémicos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E antifúngicos sistémicos (J02)	Impacto económico
Consumo de carbapenémicos (relación INVERSA)	Suma DDD/100E de carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem)	Impacto ecológico
Consumo de fluoroquinolonas (relación INVERSA)	Suma DDD/100E de fluoroquinolonas	Selección de resistencias
Ratio macrólidos i.v./fluoroquinolonas respiratorias i.v. (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de macrólidos iv Denominador: Suma de DDD/100E de fluorquinolonas respiratorias iv	Su consumo puede evitar el consumo de quinolonas
Ratio metronidazol/piperacilina-tazobactam+carbapenémicos (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de metronidazol Denominador: Suma de DDD/100E de piperacilina-tazobactam+carbapenémicos	Anaerobicida selectivo. Su consumo puede evitar el consumo de otros agentes de amplio espectro
Consumo de fosfomicina (relación DIRECTA)	Suma DD/100E de fosfomicina v.o. e i.v	Por v.o. es el tratamiento de elección de la cistitis no complicada. Por vía i.v. en combinación es una opción para el tratamiento de multirresistentes evitando el consumo de otros antibióticos y diversificando la presión antibiótica
Terapia secuencial (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de amoxicilinaclavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas, y azoles por v.o. Denominador: Suma de DDD/100E de amoxicilinaclavulánico, macrólidos, quinolonas, oxazolidinonas y azoles por vía parenteral	Ratio relacionada con el paso precoz de la vía i.v. a v.o. (misma eficacia, menos problemas relacionados con el medicamento y menor coste)
Ratio agentes anti-SASM/agentes anti-SARM (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: Suma de DDD/100E de cloxacilina y cefazolina Denominador: Suma de DDD/100E de glucopéptidos, daptomicina, linezolid, tedizolid, dalbavancina y ceftarolina	Ratio relacionada con la desescalada terapéutica en la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>
Ratio amoxicilina/amoxicilina-clavulánico (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina Denominador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico	Potenciar el uso de amoxicilina en infecciones donde el inhibidor no es necesario
Ratio amoxicilina-clavulánico/piperacilina-tazobactam (relación DIRECTA)	Cociente Numerador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico i.v. Denominador: DDD/100E de piperacilina-tazobactam	Potenciar el uso de amoxicilina-clavulánico en infecciones donde no sea necesario recurrir a agente con actividad frente a <i>Pseudomonas</i>
Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos (relación DIRECTA)	Índice de heterogeneidad de DDD/100E de carbapenémicos anti- <i>Pseudomonas</i> , piperacilina-tazobactam y cefalosporinas anti- <i>Pseudomonas</i> y aztreonam	Cuanto más se diversifique el consumo de estos betalactámicos, menos presión antibiótica sobre cada grupo de ellos
Ratio fluconazol/equinocandinas (relación DIRECTA)	Cociente: Numerador: DDD/100E de fluconazol Denominador: Suma de DDD/100E de equinocandinas	Potenciar el uso de fluconazol en infecciones por levaduras no resistentes

torios ingresan preferentemente en la Unidad de Reanimación no en UCI. Sin embargo, aquellos indicadores que han presentado resultados positivos son: el consumo de fluconazol frente a equinocandinas, mayor consumo de amoxicilina-clavulánico frente a piperacilina-tazobactam, la disminución en el consumo de carbapenémicos y fluorquinolonas. Se puede observar como no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias anuales de 2018 vs 2019 en el 85% de los indicadores evaluados, mostrándose diferencias estadísticamente significativas sólo en dos de los trece indicadores, correspondientes al consumo de fluorquinolonas, que logró reducirse en 2019 y el ratio fluconazol/equinocandinas que también mejoró significativamente en este último año.

## DISCUSIÓN

Dado que estos indicadores han sido publicados recientemente<sup>17</sup>, no disponemos de publicaciones que expongan los resultados de todos los indicadores evaluados en nuestro estudio, ni a nivel general ni por Servicios, como es nuestro caso, por lo que de momento no es posible realizar comparaciones entre centros, sino comparaciones temporales. Sin embargo, alguno de estos indicadores, como el consumo global de antimicrobianos se han publicado en diferentes series, algunos correspondientes a hospitales de similares características al nuestro, pero donde se han implantado equipos PROA, como es el caso del Hospital La Fe (Valencia), donde se implantó el PROA en UCI en 2013, consiguiendo reducir el consumo total de antimicrobianos medido en DDD/100 estancias de 380,6 a 295,2 (-22,4%;  $p=0,019$ ) tras un año de implantación, con una reducción en el gasto total en antimicrobianos de 119.636 €, siendo mayor el impacto sobre penicilinas + inhibidores de b-lactamasas, linezolid, cefalosporinas y aminoglucosidos. El consumo de

meropenem, quinolonas y antifungicos tambien se redujo considerablemente, aunque no se alcanzo diferencias significativas entre ambos periodos. Por el contrario, indicadores ecológicos o clínicos como el número de aislamientos de especies multirresistentes e infecciones nosocomiales por cada 100 pacientes/día, la estancia hospitalaria o mortalidad en UCI tras el período de intervención no mostraron diferencias significativas<sup>21</sup>. Si comparamos nuestros resultados, cabe destacar que a pesar de no disponer de equipos PROA partimos de unos datos de consumo global de antibióticos de un 47% por debajo de la cifra de partida de este estudio e incluso, un 32% de la cifra obtenida postintervención. Esto posiblemente está relacionado con el período temporal evaluado que difiere al del estudio, donde probablemente existan diferencias en la comercialización de genéricos y nuevos antibióticos además de la propia preocupación por la Administración Sanitaria y, en consecuencia, entre los prescriptores, en mejorar el uso de antimicrobianos ante campañas del Plan Nacional frente a las Resistencias a Antibióticos (PRAN)<sup>22</sup>, cuya primera estrategia para reducir las resistencias a antibióticos data de 2014, así como recomendaciones publicadas en 2017<sup>23</sup> por el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) donde se define que deben establecerse liderazgos en el control de la infección y en la optimización en el empleo de antimicrobianos, de manera que se dispongan de profesionales líderes en este ámbito en coordinación con otras especialidades. Un ejemplo de ello, es el I Curso de Optimización de antimicrobianos en pacientes críticos dirigido tanto a farmacéuticos hospitalarios como a médicos intensivistas, organizado por el grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis de la SEMICYUC en colaboración con la SEFH.

**Tabla 2. Indicadores distribuidos trimestralmente (Tr). Diferencia temporal entre 2018 y 2019**

Indicador	2018				2019				Diferencia de medias
	1er Tr	2º Tr	3er Tr	4º Tr	1er Tr	2º Tr	3er Tr	4º Tr	
Consumo global de antimicrobianos	209	218	160	199	210	172	202	213	-2,75
Consumo global de antifúngicos sistémicos	13	18,1	2,8	9,1	14,8	7,7	10	12,3	-0,45
Consumo de carbapenémicos	38	37	28	50	40	33	30	31	4,75
Consumo de fluoroquinolonas	30	19	15	23	27	13	11	18	4,5
Ratio macrólidos i.v./ fluoroquinolonas respiratorias i.v.	0,06	0	0,04	0,02	0,02	0	0	0,01	0,02
Ratio metronidazol/piperacilina-tazobactam + carbapenémicos	0,02	0,06	0,02	0,01	0,02	0,01	0,03	0	0,01
Consumo de fosfomicina	2	1	0	0	0	1	0	1	0,25
Terapia secuencial	0,10	0,25	0,08	0,10	0,08	0,08	0,19	0,11	0,02
Ratio agentes anti-SASM/agentes anti-SARM	0,24	0,32	0,92	0,54	0,20	0,66	0,8	0,50	-0,04
Ratio amoxicilina/amoxicilina-clavulánico	0,06	0,08	0,07	0,01	0,03	0	0,01	0,08	0,03
Ratio amoxicilina-clavulánico/piperacilina-tazobactam	2,60	2,12	2,69	2,84	3,58	2,91	2,60	0,98	0,05
Diversificación de betalactámicos antipseudomónicos	69	75	57	82	68	58	56	76	6,25
Ratio fluconazol/equinocandinas	1,67	0,57	0,24	1,50	3,01	3,54	1,16	4,70	-2,1

Media comparadas con la prueba t-Student para muestras independientes.

Un metanálisis publicado por Karanika y cols.<sup>11</sup> que finalmente incluyó 26 estudios para evaluar los resultados tras la implantación de PROA incluyendo períodos de evaluación entre los seis meses y los tres años, mostró resultados significativos en la reducción en el consumo y costes de antimicrobianos, siendo mayor el beneficio en el entorno de cuidados críticos con una reducción del 39,5% siendo la diferencia con cuidados no críticos del 27%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También mejoraron indicadores clínicos como la reducción de infecciones debidas a patógenos resistentes así como la estancia hospitalaria, sin embargo, no mostraron diferencias en cuanto a la tasa de infecciones o de mortalidad, por lo que sus autores concluyen que futuros estudios deberían centrarse en la evaluación a largo plazo de estos indicadores clínicos, coincidiendo con lo establecido en el documento consenso<sup>8</sup> y en la publicación de José María Gutiérrez-Urbón y cols.<sup>17</sup>. Este metanálisis refuerza la necesidad de implantar equipos PROA en las UCI.

Otros estudios<sup>24</sup> evaluaron el uso de antimicrobianos expresados no como DDD/100E sino como DDD por 1.000 días de paciente y días de terapia (DOT) por 100 días de cama ocupados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital general antes y después de la implementación de PROA (2007 a 2010 vs 2011 a 2015). Sus resultados mostraron que el porcentaje de pacientes tratados con uno o más antimicrobianos disminuyó del 88,6 al 77,2% ( $p < 0,001$ ). Los DDD disminuyeron de 246,8 a 192,3 (diferencia de medias, -54,5;  $p = 0,001$ ) y DOT de 66,7 a 54,6 (diferencia de medias, -12,1;  $p = 0,066$ ). Los costes promedio por trimestre disminuyó de 115.543€ a 73.477€ (diferencia media, -42.065,4€;  $p < 0,001$ ), lo que supuso un ahorro superior a 800.000€ en el período de estudio. Debido a la diferencia en los parámetros evaluados, no es posible hacer comparaciones con los resultados de nuestros indicadores.

Por tanto, podemos concluir que existe heterogeneidad en la forma de evaluar resultados, radicando en este punto la complejidad para realizar comparaciones objetivas entre centros. A la vista de los resultados encontrados en nuestro estudio, existe un margen de mejora para el resto de indicadores evaluados. Por ello, consideramos que es útil y necesario que estos indicadores basados en el consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario, se utilicen como referencia en la evaluación de resultados en el uso de antibióticos, teniendo en cuenta sus posibles limitaciones por las características intrínsecas de cada centro. La incorporación de equipos PROA incluyendo entre otros profesionales sanitarios, un farmacéutico hospitalario dentro de las UCI, podría facilitar la detección de puntos críticos y medidas correctoras que permitan una mejora en resultados clínicos, ecológicos y económicos.

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballard D.J.: Indicators to improve clinical quality across an integrated health care system. *Int J Qual Health Care.* 2003;15: pp. 113-123.
- Clatworthy AE, Pierson E, Hunget DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3:541-8.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerging Infect Dis.* 2002;8:347-54.
- Martínez-Martínez L, Calvo J. Development of resistance to antibiotic drugs: causes, consequences, and importance to the public health system. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Suppl. 4:4-9.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al.

Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.

- Vila J, Rodríguez-Bano J, Gargallo-Viola D. Prudent use of anti-bacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:577-9.
- European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009 [consultado 27 Nov 2010]. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf).
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp.* 2012;36(1):33.e1-0.
- Indicadores de proceso y estructura programas PROA. Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017.
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(7):1748-54.
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Jul 2016, 60 (8) 4840-4852; DOI: 10.1128/AAC.00825-16.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(6):1223-30.
- Van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):281-91.
- DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, et al. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3:S154-61.
- Retamar P, Martín ML, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:25-30.
- Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis.* 2016;63(12):1639-44.
- José María Gutiérrez-Urbón et al. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp.* [online]. 2019, vol.43, n.3, pp.94-100. Epub 14-Oct-2019. ISSN 2171-8695. <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11163>.
- Álvarez Lerma F, Sierra R, Álvarez-Rocha L, Rodríguez-Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010;34:600-608.
- Brun-Buisson C. SARS: the challenge of emerging pathogens to the intensivist. *Intensive Care Med.* 2003;29:861-862.
- Olaechea PM, Gamacho-Montero J, Grau S, Rodríguez-Colomo O, Palomar M, Zaragoza R, Muñoz P, Cerdá E, Álvarez-Lerma F. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:446-466.
- J. Ruiz, P. Ramirez, M. Gordon, E. Villarreal, J. Frasquet, J.L. Poveda-Andres, M. Salavert-Llefi, A. Catellanos. Implantación de un programa de optimización de antimicrobianos en una Unidad de Pacientes Críticos. Estudio de intervención. *Med Intensiva.* 2018;42(5):266-273. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.002>.
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan\\_estrategico\\_antimicrobianos\\_para\\_envio\\_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan_estrategico_antimicrobianos_para_envio_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0).
- A. Hernández-Tejedor, O. Penuelas, G. Sirgo Rodríguez, J.A. Llopart-Pou, E. Palencia Herrejón et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2017;41(5): 285-305. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.03.004>.
- Francisco Álvarez-Lerma, Santiago Grau, Daniel Echeverría-Esnal, Montserrat Martínez-Alonso, María Pilar Gracia-Arnillas, Juan Pablo Horcajada, Juan Ramón Masclans. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Mar 2018,62(4) e01825-17; DOI: 10.1128/AAC.01825-17.



# Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.  
Pasión.  
Posibilidades.



# Seguridad a corto plazo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 basada en vectores de adenovirus en profesionales sanitarios de un hospital de comunidad

SCOLARI MJ<sup>1</sup>, LLANOS J<sup>2</sup>, WAISMAN C<sup>3</sup>, RICCO J<sup>2</sup>, PRIMERANO FA<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Farmacia. Farmacéutica Clínica

3 Servicio de Farmacia. Farmacéutica Auxiliar

Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 29/04/2021 - Fecha de aceptación: 01/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100007>

## RESUMEN

**Objetivos:** Cuantificar, caracterizar y comparar los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) asociados a la administración de la vacuna Sputnik V, en nuestro personal de salud. Determinar si el antecedente de COVID-19 tiene implicancia sobre la incidencia de ESAVI detectados en cada dosis.

**Método:** Estudio de seguridad prospectivo, observacional, monocéntrico. Se recolectaron los ESAVI referidos por el personal vacunado, junto con su antecedente de COVID-19, entre otros datos. Se realizó un análisis global y comparativo de la seguridad con cada una de las dosis y se estimó el riesgo relativo de padecer un ESAVI en función del antecedente de COVID-19.

**Resultados:** Se registraron 338 ESAVI en los días 2-7 tras la primera dosis (sobre 131 pacientes) y 203 tras la segunda (sobre

125 pacientes), con una incidencia del 88,5% y 74%, respectivamente. El efecto local más frecuente fue el dolor en el sitio de inyección y el sistémico, la cefalea. La duración promedio de los ESAVI fue inferior a 48 horas. En todos los casos los eventos fueron leves, excepto uno que cursó con anafilaxia. Los participantes con antecedente de COVID-19 presentaron un riesgo de padecer ESAVI significativamente superior en comparación con los participantes sin dicho antecedente tras la segunda dosis (riesgo relativo (RR)=1,25 intervalo de confianza del 95% (IC95%) (1,05-1,54)), no habiéndose encontrado diferencias tras la primera dosis (RR=1,06 IC95% (0,93-1,21)).

**Conclusión:** A pesar de la alta incidencia de ESAVI, la vacuna Sputnik V sería, en principio, segura en el corto plazo, con mejor tolerancia para la segunda dosis. El antecedente de COVID-19, previo a la vacunación, sólo sería relevante a la hora de administrar dicha segunda dosis.

Palabras clave: **Vacuna, coronavirus, COVID-19, seguridad, farmacovigilancia.**

## Short-term safety of an adenovirus vector-based SARS-CoV-2 vaccine in healthcare professionals at a community hospital

### SUMMARY

**Objectives:** To quantify, characterize and compare the adverse events supposedly attributable to vaccination and immunization (ESAVI) associated with the administration of the Sputnik V vaccine, in our health personnel. To determine if the history of COVID-19 has an impact on the incidence of ESAVI detected at each dose.

**Method:** Prospective, observational, monocentric, longitudinal safety study. The ESAVI referred by the vaccinated personnel were collected, along with their his-

tory of COVID-19, among other data. A global and comparative analysis of safety was carried out with each of the doses and the relative risk of suffering from one ESAVI was estimated based on the history of COVID-19.

**Results:** 338 ESAVI were registered (among 131 patients) in days 2-7 after the first dose and 203 after the second (among 125 patients), with an incidence of 88.5% and 74%, respectively. The most frequent local effect was pain at the injection site and the systemic one, headache. The average duration of

the ESAVI was less than 48 hours. In all cases, the events were mild, except for one that occurred with anaphylaxis. Participants with COVID-19 antecedent had a significantly higher risk of developing ESAVI than patients without this antecedent after the second dose (RR=1.25 (1.05-1.54)), with no differences after the first dose (RR=1.06 IC95% (0.93-1.21)).

**Conclusion:** Despite the high incidence of ESAVI, the Sputnik V vaccine would be, at first glance, safe with better tolerance for the second dose. The history of COVID-19, prior to vaccination, would only be relevant when administering that second dose.

Key words: **Vaccine, coronavirus, COVID-19, safety, pharmacovigilance.**

## INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde un resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV)<sup>1</sup>.

La enfermedad causada por el nuevo coronavirus, conocida como COVID-19, es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, que produce frecuentemente fiebre, tos y cansancio. Si bien muchas personas pueden cursar la enfermedad de manera asintomática, en los casos más graves puede provocar neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock séptico, pudiendo llevar a la muerte<sup>2</sup>.

El agente causal es el SARS-CoV-2, que se transmite principalmente a través de gotículas generadas cuando una persona infectada tose, estornuda o espira, ya sea por inhalación directa de las mismas, o tras tocar una superficie contaminada y entrar el virus en contacto con los ojos, boca o nariz.

En diciembre del 2019 se reportó el primer caso de COVID-19 en Wuhan, China. La enfermedad se expandió rápidamente y en enero del 2020 la OMS la declaró emergencia sanitaria de preocupación internacional, hasta que en marzo fue reconocida como pandemia. Actualmente hay, a nivel mundial, cerca de 150 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 3 millones de muertes<sup>3</sup>.

Dada la gravedad y avance de la problemática, se investigaron distintos tratamientos, entre ellos, hidroxiquina<sup>4</sup>, la combinación de lopinavir-ritonavir<sup>5</sup>, plasma de pacientes convalecientes<sup>6</sup>, ivermectina<sup>7</sup>, dexametasona<sup>8</sup>, entre otras. Sin embargo, al día de hoy solo la dexametasona ha demostrado tener eficacia terapéutica comprobada tras ser administrada por diez días consecutivos<sup>8</sup>.

Debido a la rápida propagación de la enfermedad, las vacunas pueden cumplir un rol muy importante en la inmunización de la población y en detener el curso de esta crisis mundial que ha traído consecuencias médicas, económicas y sociales.

Luego de un año de esfuerzos globales ha habido progreso en el desarrollo de vacunas, las cuales están basadas en diferentes compuestos: vectores víricos (por ejemplo Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology)<sup>9</sup>, ARN mensajero (por ejemplo BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer)<sup>10</sup>, vacunas inactivadas (por ejemplo Sinopharm)<sup>11</sup> y otras.

La primera vacuna en llegar a Argentina fue la Sputnik V, aprobada por el Ministerio de Salud de la Nación en diciembre del 2020 en el marco de la ley de emergencia sanitaria (Resolución 2784/2020)<sup>12</sup>. Actualmente se encuentra registrada en más de 55 países. Fue la primera vacuna registrada en el mundo basada en vectores adenovirales humanos.

La vacuna Sputnik V está compuesta por dos vectores recombinantes heterólogos de adenovirus (Ad 26 y Ad5), que portan el gen de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, que es la que interacciona con receptores que le permiten al virus ingresar a las células. La administración de los dos serotipos se realiza por vía intramuscular, separados por 21 días, resultando en la producción de inmunidad celular y humoral<sup>9</sup>.

Si bien los estudios demostraron una eficacia a corto plazo superior al 90%<sup>13</sup>, la eficacia y seguridad de la vacuna a largo plazo, todavía requiere de mayor investigación.

Los eventos adversos característicos identificados en estudios clínicos, así como en estudios de otras vacunas con una composición similar, son principalmente leves o moderados y pueden desarrollarse en el transcurso del primer o segundo día después de la vacunación, resolviendo dentro de los 3 días posteriores<sup>13</sup>.

Los eventos adversos reportados más frecuentes a nivel local fueron dolor en el lugar de la inyección, hiperemia, hinchazón, y dentro de los generales, o sistémicos, fueron reacciones a corto plazo como síndrome pseudogripal de corta duración (caracterizado por escalofríos, fiebre, artralgia, mialgia, astenia, malestar general, dolor de cabeza), recomendándose el uso de antiinflamatorios no esteroideos/paracetamol ante la aparición de fiebre después de la vacunación<sup>14</sup>.

En contexto de emergencia sanitaria, tal como la que atraviesa nuestro país y otras naciones del mundo, las actividades de farmacovigilancia cobran una gran relevancia.

La farmacovigilancia es una actividad científica que constituye una herramienta indispensable para el control y fiscalización de las especialidades medicinales, ya que permite la detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad<sup>15</sup>.

Mientras la comunidad científica trabaja incansablemente para encontrar tratamientos adecuados para la pandemia de COVID-19, los esfuerzos de los profesionales de la salud y otros actores involucrados en la farmacovigilancia son vitales para el éxito de las iniciativas de salud pública en todo el mundo.

Para recolectar información adecuada acerca de la seguridad de la vacunación contra la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, resulta de suma importancia el registro y reporte de todos los efectos adversos asociados. Debido a esto decidimos desarrollar una estrategia de farmacovigilancia intensiva sobre la primera cohorte de profesionales sanitarios vacunados en nuestro hospital, detectando y registrando los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), entendiendo por este concepto cualquier incidente clínico que tiene lugar después de la administración de una vacuna, y que no necesariamente tiene una relación causal con la misma.

El presente estudio tiene un objetivo primario y otro secundario. El primario buscó cuantificar, caracterizar y comparar los ESAVI asociados a la administración de cada una de las dos dosis de la vacuna Sputnik V en el personal de salud de nuestra institución, considerando además las posibilidades de enmascaramiento. El objetivo secundario se basó en determinar si el antecedente de COVID-19 tiene implicancia sobre la incidencia de ESAVI detectados en cada dosis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos se realizó un estudio prospectivo, observacional, monocéntrico desde el 5 de enero al 28 de marzo de 2021.

Se incluyeron todos los trabajadores vacunados en nuestro hospital, que hubiesen aceptado participar del proceso de encuesta. No se aplicó ningún criterio de exclusión a excepción de que el candidato decidiese no involucrarse y de los trabajadores mayores de 60 años, que estaban cumpliendo aislamiento preventivo al inicio de este estudio. El listado del personal vacunado fue provisto por el Servicio de Infectología, correspondiendo en todos los casos a participantes adultos de ambos sexos.

Para la recolección de datos sobre ESAVI en las personas vacunadas se diseñaron 4 formularios estructurados para realizar entrevistas a los participantes (figuras 1 y 2). Estos fueron desarrollados específicamente para detectar las características de los vacunados y los efectos adversos, conforme la evidencia disponible en ese momento<sup>9,13</sup>.

Las entrevistas estuvieron a cargo de los farmacéuticos clínicos del hospital y fueron realizadas entre el día 2 y el 7 y entre los días 8 y 20, luego de cada dosis. De esta manera se completaron 2 formularios para cada dosis de la vacuna. Si bien la primera entrevista se inició a partir del día 2 (para expresión completa de los síntomas inmediatos), se tomaron en cuenta todos los ESAVI desde el momento de aplicación, incluso los que se hubiesen instaurado en minutos.

Las entrevistas realizadas entre los días 2 a 7 buscaron detectar efectos adversos de rápida instauración, en tanto que las realizadas entre los días 8 a 20 buscaron efectos diferidos. Las mismas fueron realizadas de manera presencial o telefónica y todos los datos fueron volcados en un aplicativo diseñado para su procesamiento y análisis.

Basados en experiencias de campañas de vacunación previas y lo reportado en estudios de fase 2<sup>9</sup>, por decisión institucional, antes de la vacunación con cada una de las dosis, se ofreció, de manera optativa, a los participantes un comprimido de paracetamol 500 mg para minimizar efectos adversos locales inmediatos. Los datos se recogieron de manera independiente de la ingesta de este medicamento, pero se tuvo en cuenta para un análisis comparativo. Para este fin, se evaluaron de forma separada los efectos locales inmediatos observados en los participantes que recibieron el analgésico y los que no. Se obtuvo el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC95%) para evaluar si esta medida presentó algún beneficio sobre los efectos adversos locales. Esta estimación se realizó para todos los pacientes que recibieron la dosis 1 y para los que recibieron la dosis 2. Así, se obtuvo el RR de padecer al menos un efecto local luego de la administración de cada dosis.

Como los vacunados fueron en su totalidad trabajadores de la salud, además de la edad, sexo y medicación habitual del participante (para evaluar la posibilidad de enmascaramiento), se recabó su ocupación en el hospital.

Para evaluar la seguridad global de la vacuna se consideraron los efectos adversos referidos por todos los participantes que se hubiesen vacunado al menos una vez, en los días post vacunación ya señalados. También se registró la duración total de la sintomatología. Ésta se detalló como tiempo medio de duración con su correspondiente desviación estándar (SD).

Luego se realizó un análisis de subgrupos para comparar los efectos de la primera dosis con los de la segunda.

Para estudiar la posible asociación entre el antecedente de COVID-19 y la ocurrencia de ESAVI se consideró a todos los pacientes que tuvieron la enfermedad previo al proceso

**Figura 1. Formulario estructurado para realizar la entrevista luego de la primera dosis**

A: Efectos adversos ocurridos desde el momento de vacunación hasta el día 7

Seguimiento de pacientes vacunados con la PRIMERA dosis de Sputnik V			
Nombre		Edad	
Ocupación		Sexo	
<b>Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 7 días desde 1ª dosis)</b>			
Dolor local		Escalofríos	
Hipertermia		Fiebre	
Hinchazón		Artralgia	
Malestar general		Mialgia	
Astenia		Cefalea	
Otro			
Duración (días)			
<b>Medicación habitual</b>			
Psicotrópicos		Hipoglucemiantes	
Antihipertensivos		Hipolipemiantes	
Antiagregantes		Anticoagulantes	
Anticonvulsivantes		T4 y suplementos	
Inmunosupresores		Analgésicos	
Antiarrítmicos		Otros	

B: Efectos adversos ocurridos entre el día 8 y el 20, luego de la vacunación

Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 15 días desde 1ª dosis)			
		Sí	No
¿Ha tomado alguna medicación sintomática o venta libre en mayor cantidad que lo habitual?			
¿Cuál?			
Analgésicos		Antidiarréicos	
Protectores gástricos		Laxantes	
Antiespasmódicos		Antieméticos	
Otros			
		Sí	No
¿Realizó alguna consulta al servicio de emergencias desde la aplicación de la vacuna?			
		Sí	No
¿La consulta estuvo vinculada o motivada por algún síntoma que cree fue debido a la vacunación?			
¿Cuál?			
Gastrointestinal		Dermatológico	
Fiebre		Cardiovascular	
Dolor		Neurológico	
Falta de aire		Tos / Secresiones	
Traumatismo		Otro	
		Sí	No
¿Ha tenido ese síntoma, este año, previo a vacunarse?			

de vacunación y se comparó la ocurrencia de ESAVI entre ellos y los pacientes que no tenían este antecedente. Se calculó el RR con IC95%, para cada dosis de la vacuna, como el riesgo de padecer al menos 1 ESAVI de cualquier tipo entre los días 2-20 tras la vacunación con alguna de las dosis, habiendo padecido previamente COVID-19.

El RR se calculó como el cociente de incidencias de efectos adversos en el grupo que recibió paracetamol y el grupo que no lo recibió, y como el cociente entre el grupo que posea o no el antecedente de COVID-19, según corresponda.

Las diferencias de las variables cualitativas se estimó por test de Fischer, considerando p<0,05 como significativo.

Para evitar redundancia en el texto, los términos ESAVI, efecto o evento adverso, se emplearon de manera intercambiable.

**Figura 2. Formulario estructurado para realizar la entrevista luego de la segunda dosis**

A: Efectos adversos ocurridos desde el momento de vacunación hasta el día 7

Seguimiento de pacientes vacunados con la SEGUNDA dosis de Sputnik V			
Nombre		Edad	
Ocupación		Sexo	
Fecha entrevista		Fecha Vacuna	
<b>Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 7 días desde 2ª dosis)</b>			
Dolor local		Escalofríos	
Hipertermia		Fiebre	
Hinchazón		Artralgia	
Malestar general		Mialgia	
Astenia		Cefalea	
Otro			
Duración (días)			
		Sí	No
<b>¿Tuvo alguno de los efectos adversos referidos con la primera dosis?</b>			
		1ra	2da
<b>Según su experiencia, ¿En cual de las dosis los síntomas fueron más intensos?</b>			
		Sí	No
<b>¿Premedicación con paracetamol 500mg?</b>			

B: Efectos adversos ocurridos entre el día 8 y el 20, luego de la vacunación

Búsqueda de efectos adversos inmediatos (dentro de los 15 días desde SEGUNDA dosis)			
		Sí	No
<b>¿Ha tomado alguna medicación sintomática o venta libre en mayor cantidad que lo habitual?</b>			
<b>¿Cuál?</b>			
Analgésicos		Antidiarréicos	
Protectores gástricos		Laxantes	
Antiespasmódicos		Antieméticos	
Otros		Sí	No
<b>¿Realizó alguna consulta al servicio de emergencias o médico de cabecera desde la aplicación de la SEGUNDA dosis?</b>			
<b>¿Cuál fue el motivo?</b>			
Gastrointestinal		Dermatológico	
Fiebre		Cardiovascular	
Dolor		Neurológico	
Falta de aire		Tos / Secresiones	
Traumatismo		Otro	
		Sí	No
<b>¿Tuvo COVID antes o después de alguna de las dosis?</b>			
<b>Antes de la primera dosis</b>			
<b>Después de la primera dosis y antes de la segunda</b>			
<b>Después de la segunda dosis</b>			

## RESULTADOS

Durante la vacunación con la primera dosis se recabaron datos de 131 participantes, de los cuales 56,5% fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 32,6 años (rango: 21-57). En la tabla 1 se detallan las características de la muestra de estudio que recibió la primera dosis. Del total de entrevistados, 116 presentaron al menos 1 ESAVI dentro de la primera semana de vacunación con una incidencia de 88,5%. En conjunto, presentaron un total de 338 eventos adversos, de los cuales 26,9% fueron de carácter local. El efecto local con mayor incidencia fue el dolor en el sitio de aplicación (22,5% sobre el total de eventos). El efecto sistémico con mayor incidencia fue la cefalea (15,1% del total de eventos). En la figura 3 se muestra el detalle del tipo y la incidencia, en porcentaje, de cada efecto. En la tabla 2 se detallan los efectos adversos que no se clasificaron de manera estructurada en la entrevista (calificados como: "otros" efectos adversos). Entre ellos, la diarrea, las náuseas y vómitos y los registros subfebriles, fueron los más frecuentes. La duración promedio global de los ESAVI fue de 1,5 días (SD=1,3 días).

Del total de pacientes, 21 (16%) tomaban al menos un medicamento habitual. El grupo de fármacos más frecuentemente consumido fue el de levotiroxina (T4) y suplementos, seguido de los antihipertensivos y, luego, los anticonceptivos orales. Un solo paciente refirió consumir ibuprofeno de manera ocasional por crisis de migraña. En la figura 4 se muestra el detalle de los grupos de medicamentos.

Al comparar la premedicación con paracetamol 500 mg con la no premedicación, se obtuvo un RR=0,91 IC95% (0,69-1,19), de padecer al menos un efecto adverso local entre los días 2 y 7 luego de la primera dosis de la vacuna.

Al comparar los pacientes con antecedente de COVID-19 frente a los pacientes sin dicho antecedente se obtuvo un RR=1,06 IC95% (0,93-1,21) de padecer al menos 1 ESAVI entre los días 2 a 20 luego de la administración de la primera dosis de la vacuna.

Entre los días 8 y 20 de administrada la primera dosis se obtuvieron resultados de 122 pacientes (mediana de edad=35,7 años/sexo femenino=58,7%). De ellos, solamente 17 (13,9%) refirió consumir medicamentos en mayor cantidad que lo habitual, siendo en todos los casos analgésicos. Del total de pacientes estudiados en este período sólo 8 (6,5%) refirió haber presentado algún posible ESAVI. Los síntomas asociados fueron fundamentalmente dolor local distante del sitio de aplicación, cefalea o mialgia. Solo 3 pacientes de los 17 realizaron consulta médica y en ningún caso se pudo establecer asociación causal clara con la administración de la vacuna.

Con respecto a la segunda dosis, se obtuvieron datos de 125 participantes. Se documentó un total de 203 efectos adversos siendo esta diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) respecto de los detectados en la primera dosis (incidencia de ESAVI del 74%). De ellos

el 29,1% fue de carácter local. El efecto local de mayor incidencia fue el dolor en el sitio de inyección con 27,1% de ocurrencia respecto del total de eventos. El efecto sistémico con mayor incidencia fue la cefalea (15,8% del total de eventos). En la figura 5 se muestra el detalle porcentual del tipo y la incidencia de cada efecto. La duración promedio global de los ESAVI fue de 1,3 días (SD=1,1 días).

Considerando la premedicación con paracetamol 500 mg se obtuvo un RR=0,85 IC95% (0,57-1,27), de padecer al menos un efecto adverso local entre los días 2 y 7 luego de la administración de la vacuna.

Al comparar los pacientes con antecedente de COVID-19 frente a los pacientes sin dicho antecedente se obtuvo un RR=1,25 IC95% (1,05-1,54) de padecer al menos 1 ESAVI entre los días 2 a 20 luego de la administración de la segunda dosis de la vacuna.

Entre los días 8 y 20 de administrada la segunda dosis se obtuvieron resultados de 123 pacientes (mediana de edad=36,3 años/sexo femenino=59,3%). De ellos solamente 7 (5,7%) refirieron consumir medicamentos en mayor can-

tividad que lo habitual, siendo en todos los casos analgésicos. Del total de pacientes estudiados en este período sólo 5 (4,1%) refirió haber presentado algún posible ESAVI. El síntoma asociado fue la cefalea para todos ellos. Uno de los pacientes agregó registros subfebriles y fue el único que se vio en la necesidad de consultar a un médico por el cuadro. En ningún caso se pudo establecer asociación causal clara con la administración de la vacuna.

En la tabla 3 se resume la incidencia de ESAVI para cada dosis en los distintos períodos considerados luego de la administración de cada dosis de la vacuna.

Si bien el 81,2% (106) de los participantes entrevistados padeció al menos un ESAVI con ambas dosis, solo 31 (23,7%) refirieron haber sufrido un mismo ESAVI con ambas dosis. Según la vivencia de la mayoría de ellos (75%), la primera dosis fue percibida como más severa.

Con excepción de una anafilaxia detectada inmediatamente después de la administración de la segunda dosis, todos los ESAVI fueron interpretados como eventos leves.

Conjuntamente con el Servicio de Infectología del hospital, todos los ESAVI detectados se notificaron al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SIISA).

La figura 6, resume las intermitencias de seguimiento ocurridas entre las entrevistas correspondientes a cada dosis.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se han documentado y analizado los ESAVI detectados tras la vacunación con dos dosis de la vacuna Sputnik V, en trabajadores de la salud de nuestro hospital. Esto fue posible gracias a la implementación de un programa de farmacovigilancia intensiva, que incluyó un número de individuos sin precedentes en la institución. Esta vacuna, desarrollada en Rusia, fue la primera en ser autorizada por nuestro Ministerio de Salud. En concordancia con lo publicado en los estudios fase 3<sup>13</sup>, se calculó una alta incidencia de ESAVI en el personal vacunado. Esto fue observado con ambas dosis de la vacuna aunque, en nuestro trabajo, la incidencia fue significativamente menor con la segunda dosis. Esto podría ser explicado, al menos en parte, por la particularidad de que el vector administrado con la dosis 1, es distinto al de la dosis 2, si bien ambos llevan la información para generar inmunidad contra el mismo objetivo: la proteína S del virus<sup>9</sup>. Este hecho, podría generar respuestas diferentes en cada individuo. Una hipótesis que también podría dar explicación a este fenómeno es que la administración de la dosis 1 sirva de desensibilizante para los efectos adversos provocados por la dosis 2. Sin embargo, esta alternativa debe ser confirmada en estudios futuros.

Con ambas dosis, la mayoría de eventos registrados entre el día 2 y el 7 luego de cada administración, fue de carácter sistémico, destacando la cefalea por sobre los demás. Los efectos locales, de instauración inmediata, fueron liderados por el dolor local en ambas dosis. De hecho, este evento, fue uno de los ESAVI más frecuentes a nivel global. En la gran mayoría de los casos, los ESAVI evaluados fueron de jerarquía leve y, en general, de corta duración (duración promedio no superior a 2 días). Sin embargo, hubo pacientes que refirieron efectos adversos por hasta 7 días (0,8% para ambas dosis).

Notablemente, los pacientes que padecieron los mismos ESAVI con una u otra dosis, percibieron los ESAVI tras la primera dosis como más severos. Si bien, en comparación con el total, los pacientes que replicaron los mismos ESAVI con

**Tabla 1. Características de la muestra de estudio que recibió la primera dosis (n=131)**

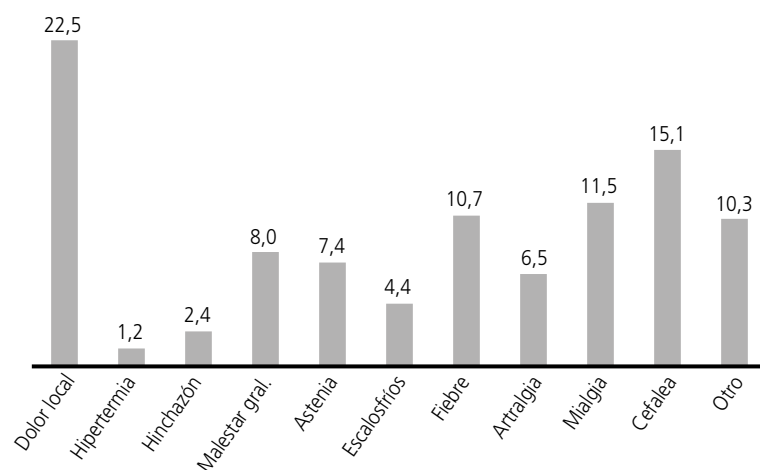
Variable	Resultado, n (%)
<b>Sexo</b>	
Femenino	74 (56,5)
Masculino	57 (43,5)
<b>Edad (años)</b>	
18-40	100 (76,3)
41-55	27 (20,6)
Más de 55	4 (3,1)
Mediana (mínimo-máximo)	32,6 (21-57)
<b>Ocupación</b>	
Enfermero	55 (42)
Médico	49 (37,4)
Kinesiólogo	8 (6,1)
Farmacéutico	5 (3,8)
Otra	14 (10,7)
<b>Antecedente de COVID-19 previo a vacunación</b>	27 (20,6)

ambas dosis fueron pocos (23,7%), este resultado, sustentaría la idea de que la dosis 2 sería mejor tolerada. Contrariamente, el único ESAVI grave (anafilaxia) fue detectado a los pocos minutos en una paciente que había recibido la dosis 2 (ver tabla 2). Una paciente presentó sabor metálico con ambas dosis. Según la información del ensayo de fase 3 de la vacuna aquí estudiada, este efecto adverso fue clasificado como raro o infrecuente<sup>13</sup>. Llama la atención que el sabor metálico haya sido replicado en la misma paciente y a la vez considerado un efecto adverso raro en los estudios de fase 3<sup>13</sup>. Es posible que la incidencia de este efecto, así como el de la anafilaxia detectada, se diluya en estudios de mayor envergadura, aunque se deben aguardar resultados futuros que confirmen esta hipótesis.

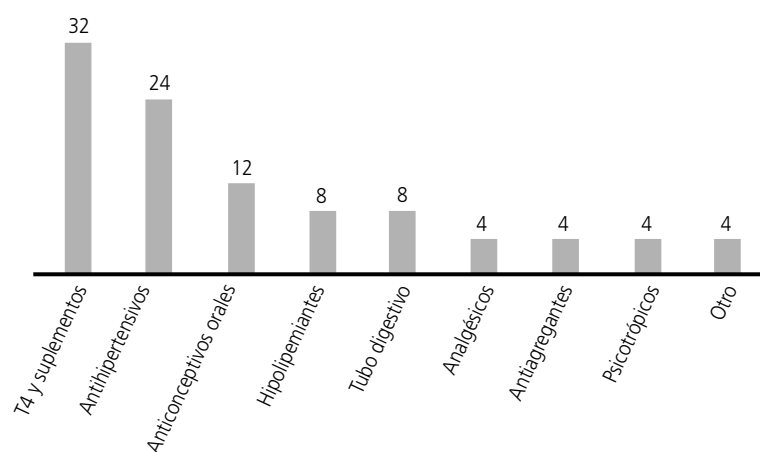
En este ensayo, se determinó que la premedicación con paracetamol 500 mg por vía oral no tendría ningún beneficio como profilaxis de efectos adversos locales de rápida instauración. Por esta razón es poco probable que esta estrategia haya enmascarado ESAVI. Si bien este hallazgo no permite recomendar esta medida como profilaxis, éste provino de una muestra pequeña de personal vacunado, en comparación con el plan de vacunación global. Sería importante contar con más estudios que aporten información de este tipo, para conocer el impacto real de la medida. Además, cabe señalar que esta estrategia no se consideró como una intervención del estudio, sino como una parte de la observación, empleando la comparación de 2 grupos que quizá no sean equivalentes. Aun con todo, dejamos a criterio de cada entidad vacunadora, el empleo o no de esta premedicación.

Respecto de los datos recabados entre los días 8 y 20 post administración de cada dosis, se puede inferir que la vacuna tendría seguridad elevada en esa franja. El hecho de que el principal

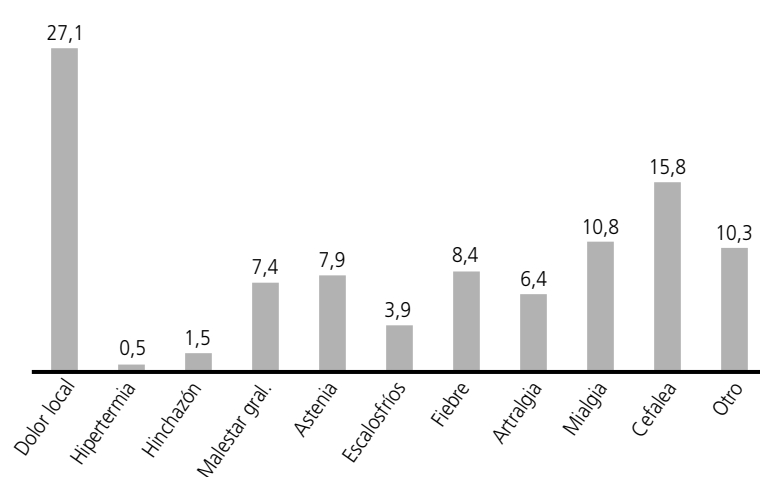
**Figura 3. Distribución porcentual (%) de los eventos adversos registrados con la primera dosis. El dolor local representó el evento más frecuente a nivel general. La cefalea fue el principal efecto adverso sistémico y el segundo a nivel global**



**Figura 4. Distribución porcentual (%) de la medicación habitual de los participantes vacunados. T4: levotiroxina**



**Figura 5. Distribución porcentual (%) de los eventos adversos registrados con la segunda dosis. El dolor local representó el evento más frecuente a nivel general. La cefalea fue el principal efecto adverso sistémico y el segundo a nivel global**



grupo de medicamentos consumido entre esos días fuese el de los analgésicos, hace difícil el análisis de asociación entre la administración y algún tipo de dolor. No se puede descartar que la mialgia y cefalea reportada por la mayoría de pacientes sea una extensión de los ESAVI. Sin embargo, en muchos casos los entrevistados han atribuido estos eventos al cansancio o exceso de trabajo, más que a la vacuna. De hecho, tras el análisis, no hemos podido establecer causalidad con ninguno de ellos.

En resumen, pareciera ser que, en líneas generales, la estrategia de vacunación sería segura a corto plazo, a pesar de su alta incidencia de ESAVI, debido a que casi la totalidad de los eventos detectados fueron leves y de corta duración.

La muestra de estudio posee un promedio de edad bajo, hecho que en parte permite explicar que un bajo número de individuos vacunados consumiera algún medicamento habitual al momento de ser vacunado. Más allá de ello, parece improbable que la medicación habitual de los pacientes enmascare alguno de los efectos adversos, ya sea inmediato o diferido. Esto se debe a que en la mayoría de los casos el medicamento consumido fue levotiroxina y suplementos vitamínicos y/o minerales, seguidos de antihipertensivos. A primera vista, no existe explicación clínica ni farmacológica que permita inferir que alguno de estos medicamentos pudiera enmascarar algún ESAVI. Una paciente femenina destacó consumir ibuprofeno esporádicamente por dolores de cabeza frecuentes, pero en la entrevista refirió no haber presentado dicho dolor en torno a la vacunación, por lo que no había ingerido este medicamento. De hecho, la misma padeció dolor local, vómitos, fiebre y artralgia tras la vacunación.

Notablemente, hemos visto que el antecedente de haber padecido la infección por coronavirus antes de la vacunación, posee un riesgo relativo de sufrir al menos un ESAVI, diferente para cada dosis. Según nuestros resultados, haber tenido COVID-19 no produce aumento ni disminución del riesgo para la primera dosis, en tanto que para la segunda sería un factor predisponente ( $RR=1,25$ ,  $IC95\%= 1,05-1,54$ ). No existe suficiente información que nos permita dar explicación a este resultado. Una vez más, la diferencia en el vector empleado en cada dosis podría ser la clave para ofrecer una hipótesis al respecto. No podemos descartar que sea resultado de una muestra reducida de individuos pudiendo, este hallazgo, atenuarse o desaparecer en muestras más sustanciosas. En principio, esta observación pareciera contraponerse no solo a lo antes discutido sobre la tolerancia de la segunda dosis, la cual sería subjetivamente superior a la de la primera, sino también al hecho de que ésta produjo significativamente menos ESAVI.

Si bien nuestro trabajo tiene características pioneras en su tipo, presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, todos los resultados provienen de un número de vacunados que es pequeño comparado con los que se incluirán en todo el plan de vacunación. Lamentablemente, nuestra capacidad operativa no es suficiente para abarcar a todos los vacunados con esta estrategia, pero ha alcanzado para proveer los primeros datos a los directivos de la institución acerca de su impacto en materia de seguridad.

Por otro lado, los resultados no serían extrapolables a la población de trabajadores mayores de 60 años. Estos no fueron incluidos en el estudio debido a que, durante la realización del mismo, este grupo etario se encontraba cumpliendo aislamiento preventivo.

En cuanto a las estrategias para minimizar ESAVI, solo podemos dar cuenta de la premedicación con paracetamol 500 mg por vía oral, que se realizó de manera optativa en la institución. Las conductas tomadas por los vacunados ya sea, en su domicilio o en el propio lugar de trabajo no han sido consideradas en el análisis, dada su elevada heterogeneidad y la imposibilidad de sistematización. Por lo tanto, los RR estimados podrían diferir en un entorno mejor controlado.

Una limitación importante es que todos los ESAVI registrados provienen de la información que el participante recuerda, considera relevante mencionar, o no le es incómodo notificar. Si bien durante el proceso de entrevista se han maximizado los esfuerzos para recabar la mayor cantidad de información posible, consideramos que estos sesgos pueden no haber sido eliminados completamente. Además, no hubo validación objetiva de lo referido más allá de lo que el paciente refirió. Si bien la vasta mayoría de entrevistados poseía algún tipo de formación en ciencias de la salud, esto no puede considerarse una validación de la información. Es posible que esta limitación también haya estado presente en los estudios de fase 2 y 3 de la vacuna<sup>9,13</sup>.

Hemos tenido algunas intermitencias en el registro entre los participantes de la primera dosis, fundamentalmente. Algunos presentaron pérdidas reales de seguimiento y otros han sido vueltos a reclutar para la segunda dosis. Esto se debió al período vacacional que excedió la duración del estudio, cese de actividades o bien negativa a la entrevista por desgaste. Aun así consideramos mínimo el impacto en los resultados por estas pérdidas (figura 6).

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio presenta información de relevancia acerca de la seguridad de la vacuna Sputnik V en profesionales sanitarios de nuestro hospital. Consideramos que la estrategia de farmacovigilancia implementada, posiciona fuertemente al Servicio de Farmacia como órgano clave para el resguardo de la seguridad del personal asistencial y de los pacientes. Además, reafirma la importancia de la farmacovigilancia en la construcción del perfil de seguridad de las estrategias terapéuticas de uso global.

**Tabla 2. Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) no clasificados de manera estructurada en la entrevista o calificados como "otros"**

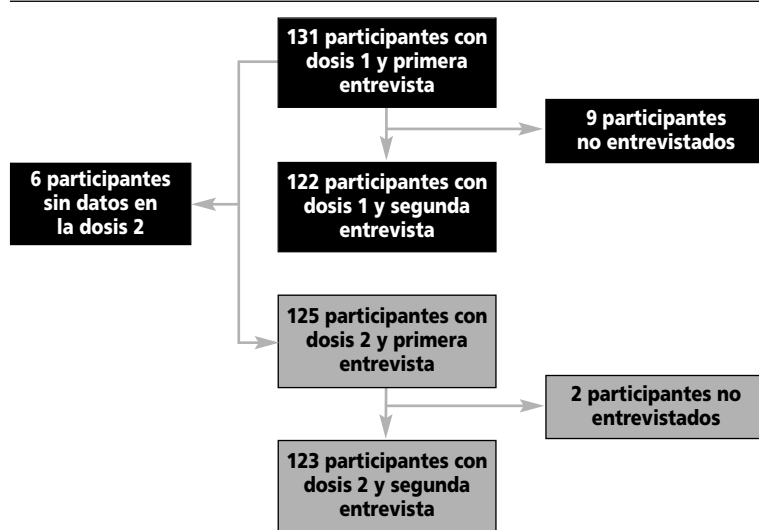
	<b>Dosis 1</b>	<b>Dosis 2</b>
<b>ESAVI</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Amigdalitis	0 (0)	1 (4,5)
Anafilaxia	0 (0)	1 (4,5)
Anorexia	2 (5,7)	0 (0)
Debilidad muscular	1 (2,9)	0 (0)
Diarrea	4 (11,4)	5 (23,1)
Disnea	0 (0)	1 (4,5)
Dolor distante del sitio de aplicación	3 (8,6)	1 (4,5)
Erupción cutánea	1 (2,9)	1 (4,5)
Mareos	1 (2,9)	0 (0)
Náuseas y vómitos	8 (22,7)	2 (9,1)
Palpitaciones	0 (0)	1 (4,5)
Parestesias	2 (5,7)	0 (0)
Registro subfebril	6 (17,1)	4 (18,2)
Sabor metálico	1 (2,9)	1 (4,5)
Secreción nasal	1 (2,9)	0 (0)
Somnolencia	4 (11,4)	1 (4,5)
Sudoración	1 (2,9)	3 (13,6)

**Tabla 3. Incidencia de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) detectados con ambas dosis, en los diferentes períodos de estudio luego de la administración de las mismas**

<b>Dosis (período)</b>	<b>Pacientes con al menos 1 ESAVI, n (%)</b>
Dosis 1 (día 2 a 7)	116 (88,5)
Dosis 1 (día 8 a 20)	8 (6,5)
Dosis 1 (día 2 a 20)	124 (94,7)
Dosis 2 (día 2 a 7)	93 (74)
Dosis 2 (día 8 a 20)	5 (4,1)
Dosis 2 (día 2 a 20)	98 (78,4)

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se ha podido cuantificar, caracterizar y comparar los ESAVI referidos por los trabajadores entrevistados luego de recibir una o ambas dosis de la vacuna, en distintos períodos luego de su aplicación. Notablemente, la segunda dosis ha producido menor cantidad de efectos adversos que la primera, por lo que sería mejor tolerada. Si bien la incidencia de ESAVI fue elevada para ambas dosis de la vacuna, la mayoría de los mismos fueron leves y de corta duración, siendo, además, improbable la posibilidad de enmascaramiento.

**Figura 6. Intermitencias de seguimiento**

Entre la primera y segunda entrevista relacionadas a la dosis 1, hubieron 9 pacientes que no pudieron ser entrevistados entre los días 8 y 20, luego de la misma. Tres de ellos fueron incluidos nuevamente para las entrevistas relacionadas a la dosis 2. Hubo 6 pacientes para los cuales no se pudo recabar información para la dosis 2. Entre la primera y segunda entrevista referidas a la dosis 2 solo 2 participantes no pudieron ser entrevistados entre los días 8 y 20, luego de la misma.

La administración de paracetamol 500 mg por vía oral, previa a la vacunación, no mostró beneficios en términos de reducción de efectos adversos locales inmediatos, en la muestra de estudio.

El haber padecido COVID-19 previo a la vacunación sólo conllevaría un riesgo significativamente superior de padecer un ESAVI de cualquier tipo tras la administración de la segunda dosis, no habiéndose hallado diferencias significativas en el riesgo de padecer un ESAVI entre los pacientes con y sin antecedente de COVID-19 tras la administración de la primera dosis. Es posible que los pacientes que reciban la segunda dosis requieran una mayor supervisión por el equipo de salud. Sin embargo, consideramos necesario mayor investigación para poder validar este resultado.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Temas/Coronavirus. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>.
2. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades/ Nuevo coronavirus 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Organización Mundial de la Salud. Mapa de casos confirmados de COVID-19. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
4. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
6. Wang Y, Huo P, Dai R, et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2021.
7. Kory P, Meduri U, Iglesias J, et al. Review of the merging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Frontiers* 2020.
8. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
11. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2020.
12. Boletín Oficial de la República Argentina. Resolución 2784/2020. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239160/20201224>.
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021.
14. Ministerio de Salud Argentina. Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la Covid-19. Diciembre 2020. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-12/covid19-lineamientos-tecnicos-para-campania-nacional-de-vacunacion-contra-covid19.pdf>.
15. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Recomendaciones para las actividades de Farmacovigilancia en el contexto de la emergencia sanitaria en Argentina. Mayo 2020. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia\\_y\\_covid-19.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia_y_covid-19.pdf).



# Autoadministración domiciliaria de biológicos. Una encuesta de satisfacción en una unidad de asma grave en tiempo de pandemia por COVID-19

**GALINDO BONILLA PA<sup>1</sup>, AREAS DEL ÁGUILA VL<sup>2</sup>, DÍAZ-BLANCO GARCÍA-PARDO C<sup>3</sup>, GARRIDO VELASCO D<sup>3</sup>, BORJA SEGADÉ J<sup>1</sup>, EXTREMERA ORTEGA A<sup>4</sup>**

1 Sección de Alergología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

2 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

3 Unidad de Enfermería. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

4 Sección de Alergología. Hospital de Santa Bárbara. Puertollano (España)

Fecha de recepción: 20/04/2021 - Fecha de aceptación: 26/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100008>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las preferencias y satisfacción de los pacientes con asma grave, relacionadas con el lugar de administración de fármacos biológicos subcutáneos: hospital, centro de salud y domicilio, durante la pandemia COVID-19.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal que analizó, mediante una encuesta telefónica realizada del 23 al 27 de noviembre de 2020, las preferencias y el grado de satisfacción con la administración de fármacos biológicos subcutáneos en pacientes asmáticos atendidos en la consulta de Alergología de un Hospital General.

**Resultados:** Respondieron la encuesta 33 pacientes, edad media 51,5 años, 57,6% mujeres. Un 57,6% de los pacientes se administraron los fármacos (omalizumab, mepolizumab y benralizumab) en su domicilio, 21,2% en el Hospital de Día

y en el Centro de Salud, respectivamente. Los motivos para la administración fuera del hospital fueron la comodidad y evitar el contagio por virus SARS-CoV-2 (30,7%).

Tras la pandemia, los pacientes preferían continuar con la dispensación y autoadministración domiciliaria del biológico y tener consultas médicas presenciales. El grado de satisfacción fue 9,7 (escala 0 a 10).

**Conclusiones:** Los pacientes prefieren autoadministrarse en su domicilio los fármacos biológicos para el AG con el apoyo de la dispensación domiciliaria de éstos, mostrando un alto grado de satisfacción por la comodidad que les aporta. Finalizada la pandemia, demandan que las visitas médicas sean presenciales pero desean continuar autoadministrándose el fármaco tras su dispensación domiciliaria por el Servicio de Farmacia.

**Palabras clave:** Satisfacción del paciente, asma grave, cuestionario, COVID-19, fármacos biológicos, dispensación domiciliaria.

## *Home self-administration of biologics. A satisfaction survey in a severe asthma unit during a COVID-19 pandemic*

### SUMMARY

**Objective:** To assess preferences and satisfaction of patients with severe asthma about the place of administration of subcutaneous biological drugs: hospital, health center and home, during the COVID-19 pandemic.

**Methods:** Observational, descriptive and cross-sectional study that analyzed, from November 23 to 27, 2020, through a telephone survey, the preferences and degree of satisfaction with

the administration of subcutaneous biological drugs in asthmatic patients treated in the Allergology consultation of a General Hospital

**Results:** A total of 33 patients responded to the survey, the mean age was 51.5 years, 57.6% were women. The patients that received subcutaneous biological drugs (omalizumab, mepolizumab and benralizumab) at home were 57,6%, at the Day Hospital and at the Health Center 21,2 %, in both cases. The reasons for the

administration outside the hospital were comfort and to avoid the spread of the SAR-CoV-2 virus (30.7%). After the pandemic, patients prefer home deliveries, self-administration and face-to-face medical consultations. The degree of satisfaction with the treatment was very high.

**Conclusions:** Patients prefer to self-administer biological drugs for GA at home with the support of their home dispensing, showing a high degree of satisfaction with the comfort it provides. Once the pandemic is over, they demand that medical visits be face-to-face but they want to continue self-administering the drug after it is dispensed at home by the Pharmacy Service.

**Key words:** Patient satisfaction, severe asthma, survey, COVID-19, biologics drugs, at home administration.

## INTRODUCCIÓN

En España, el 3,9% de asmáticos tienen asma grave (AG) no controlado, estos pacientes ocasionan más del 50% del gasto sanitario en asma<sup>1</sup>. El tratamiento del asma se ha establecido en seis escalones terapéuticos. La "Guía Española para el manejo del asma (GEMA 5.0)" posiciona el uso de fármacos biológicos (FB) en el escalón seis, por delante de los glucocorticoides sistémicos<sup>2</sup>.

En 2005 la Agencia Europea del Medicamento autorizó el primer FB, omalizumab (OMZ) para AG de origen alérgico<sup>3</sup>. Se presenta en jeringa precargada (JP) pudiéndose realizar su autoadministración (AUA) a partir de la cuarta dosis. En 2015 autorizó el primer FB para AG eosinofílica, mepolizumab (MPZ)<sup>4</sup>, con su lanzamiento en JP y en pluma autoinyectable (PA) en enero de 2020. Benralizumab (BRZ), otro FB indicado para AG eosinofílico, fue aprobado en 2017 (JP) y en 2019 (PA)<sup>5</sup>.

Estos medicamentos son clasificados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como medicamentos de dispensación hospitalaria, y en la ficha técnica de las presentaciones en JP y PA se indica que pueden ser administrados por el paciente o por un cuidador, si el profesional sanitario considera que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica subcutánea (SC).

En el Hospital de Día de Alergología (HDA) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) se administran FB a los pacientes que los precisan. La crisis sanitaria motivada por la pandemia del virus SARS-CoV-2 (COVID-19), iniciada en marzo de 2020, ha hecho que la actividad sanitaria, tanto a nivel de consultas externas (CE) como del HDA, haya tenido que reorganizarse incorporando la telemedicina, mediante consultas telefónicas, con el fin de minimizar el riesgo de contagio por desplazamientos especialmente en la primera fase de confinamiento domiciliario. Entre las medidas adoptadas se ha potenciado la administración del FB en domicilio, por el propio paciente o por un familiar, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica, también se ha ofrecido la opción de administración en el Centro de Salud (CS). Desde el Servicio de Farmacia del HGUCR (SFH) se ha establecido un procedimiento de CE farmacéutica telefónica ligada a la dispensación domiciliaria. Acciones similares han sido llevadas a cabo por otros hospitales<sup>6,7</sup>.

El objetivo principal de este estudio es evaluar las preferencias y satisfacción de los pacientes con asma grave, relacionadas con el lugar de administración de fármacos biológicos subcutáneos: hospital, centro de salud y domicilio, durante la pandemia COVID-19. Como objetivo secundario se plantea conocer las preferencias de los pacientes tras la crisis sanitaria, sobre la dispensación, lugar de administración y tipo de consulta médica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal mediante una encuesta de satisfacción realizada telefónicamente, del 23 al 27 de noviembre de 2020, por el personal de enfermería a pacientes que fueron atendidos en la CE de Alergología de UAG del HGUCR, tratados con FB de administración SC incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (OMZ JP, MPZ PA, BRZ JP) que fueron dispensados desde SFH en la CE farmacéutica o en el domicilio del paciente manteniendo la cadena de frío. Se informó a los pacientes del objetivo del estudio que cumplía el Reglamento

(UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD); se obtuvo el consentimiento informado de los mismos.

Se consideraron candidatos para AUA aquellos pacientes que habiendo recibido al menos tres dosis de FB en HDA con buena tolerancia, no tenían antecedentes de anafilaxia y comprendían la técnica SC, el alergólogo lo consideraba conveniente; si el paciente no aceptaba la AUA, se le proponía la administración en su CS.

La encuesta constaba de cuatro bloques: 1) Datos socio-demográficos: edad, sexo, nivel de estudios, situación laboral, distancia del domicilio al hospital; 2) Datos relacionados con la dispensación y lugar de administración del FB: HDA, AUA en domicilio o CS; 3) Preferencias y grado de satisfacción de los pacientes con el lugar de administración, condiciones de conservación, fecha de entrega del FB y entrenamiento recibido. Se utilizó un cuestionario con preguntas cerradas relacionadas con las preferencias y se valoró el grado de satisfacción con una escala numérica visual del 1 al 10; 4) Preferencias relacionadas con el tipo de consulta médica (presencial o telefónica), de dispensación (en SFH o domiciliaria) y con el lugar de administración, tras la crisis sanitaria. Se incluyó un apartado destinado a recoger comentarios o sugerencias con el objetivo de adoptar posibles medidas de mejora.

También se preguntó a los pacientes con AUA en domicilio si disponían de contenedor para agujas desechables y si estaban suscritos a alguna plataforma de apoyo al paciente (PAP).

## RESULTADOS

Contestaron la encuesta los 33 pacientes a los que se entrevistó. Los datos sociodemográficos se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue 51,5 años  $\pm$ 14,5, un 57,6% fueron mujeres. La mayoría (66,7%) tenían estudios primarios y un 39,4% estaban desempleados o en activo, respectivamente. La distancia del domicilio del paciente al hospital fue para la mayoría de ellos de 50 km o menos.

Los resultados relacionados con la administración de FB se recogen en la tabla 2. La mayoría de los pacientes (78,8%) recordaban el nombre del FB, especialmente si se lo administraban fuera del HDA. Antes del inicio de la pandemia, doce pacientes ya se administraban el FB en su domicilio o en el CS tras recogerlo en el SFH.

Durante el periodo de estudio, de los 26 pacientes que se administraron el FB fuera del hospital, a un 76,9% el SFH se los envió a su domicilio, llegándoles a todos en la fecha prevista y conservando la cadena del frío. Tres lo recogieron en su hospital de referencia próximo pero sin servicio de entrega a domicilio, otros tres prefirieron recogerlo en el SFH. La administración domiciliaria representó un 73%.

Todos los pacientes con MPZ PA se administraron el FB fuera del HDA. De los 23 pacientes con FB JP (OMZ y BRZ), un 30,43% se los administraron en HDA, y aunque se les propuso el cambio, tres no lo aceptaron.

La mayoría de los pacientes que se administraban el FB en su domicilio realizaron correctamente la eliminación de residuos al disponer de contenedores biosanitarios proporcionados por CS o PAP (52,6%), o bien depositándolos en la oficina de farmacia o en su CS (21,05%).

Sólo seis pacientes estaban suscritos a PAP, uno lo consideró útil ("le llamaban para recordarle su administración"), para dos tenía escasa utilidad ("no les aportaba ningún beneficio") y tres les era indiferente ("no la usaban").

**Tabla 1. Datos sociodemográficos**

	<b>Total (%)</b>	<b>HDA</b>	<b>AUA</b>	<b>CS</b>
Total pacientes, n (%)	33	7 (21,2)	19 (57,6)	7 (21,2)
Edad media, años $\pm$ DE	51,5 $\pm$ 14,5	46 $\pm$ 8,1	53,4 $\pm$ 13,5	44,8 $\pm$ 24,1
Sexo				
Hombre	14 (42,4)	3	8	3
Mujer	19 (57,6)	4	11	4
Estudios				
Sin estudios	1 (3)	0	1	0
Estudios primarios	22 (66,7)	5	11	6
Bachiller superior/FP	7 (21,3)	1	5	1
Universitarios	3 (9)	1	2	0
Situación laboral				
Activo (trabajo/estudios)	13 (39,4)	4	6	3
Desempleado	13 (39,4)	3	8	2
Jubilado	7 (21,2)	0	5	2
Distancia domicilio-hospital				
Misma ciudad	10 (30,3)	5	5	0
<25 km	5 (15,1)	1	3	1
25-49	12 (36,4)	1	8	3
50-74	5 (15,1)	0	2	3
>75	1 (3,1)	0	1	0

AUA: autoadministración domiciliar; CS: Centro de Salud; FP: formación profesional; HDA: Hospital de Día de Alergología.

Los resultados sobre preferencias de los pacientes y grados de satisfacción pueden observarse en la Tabla 3. La administración en HDA ocasionó poco o ningún trastorno a los pacientes. El principal motivo por el que los pacientes aceptaron la administración de FB fuera de HDA fue la comodidad de no desplazarse, ahorrando tiempo, dinero y días de trabajo y/o estudios. Un 30,7% lo iniciaron por la situación de pandemia para evitar contagiarse. La administración en CS estuvo motivada por el rechazo del paciente a pincharse y considerar más seguro la administración por un profesional del centro.

Tras la crisis sanitaria por la COVID-19, todos los pacientes que se administraban el FB en domicilio preferían seguir haciéndolo y también, excepto dos, deseaban recibir el medicamento en su domicilio. El grado de satisfacción con el entrenamiento realizado por el personal de enfermería de HDA y con la administración de FB fue alto (9,7 y 9,3, respectivamente). Ningún paciente tuvo problemas con la AUA aunque uno retrasó su administración cinco días por olvido.

La mayoría de los pacientes continuaban prefiriendo la consulta médica presencial a la telefónica, tras la pandemia.

Dieciocho pacientes hicieron algún comentario: 14 estaban muy satisfechos con la CE de alergología de UAG, dos comentaron que sería interesante alternar visitas presenciales con telefónicas, uno que sería interesante la videollamada y otro que se debería indicar a los pacientes dónde tirar los inyectables usados.

## DISCUSIÓN

Los FB subcutáneos utilizados en AG pueden ser autoadministrados por el propio paciente o por un cuidador si el profesional sanitario determina que es apropiado y si el paciente o cuidador han sido entrenados en la técnica subcutánea.

Para poder valorar la autoadministración de FB en el AG debemos considerar diversos aspectos: resultados en salud equivalentes, modalidad coste-efectiva y adherencia al tratamiento. Así mismo, hay que valorar el perfil del paciente candidato y la técnica de administración, teniendo en cuenta las diferencias inherentes a los fármacos comercializados<sup>8,9</sup>. Los datos de vida real precedentes del uso de FB en AG pueden proporcionar la base para determinar la efectividad de AUA<sup>8</sup>.

La administración de OMZ en CS consigue los mismos resultados clínicos que una pauta de administración hospitalaria, con menores costes (hasta 35%)<sup>10</sup>. La autoadministración de OMZ y MPZ ha demostrado ser costo-efectiva, tanto para el paciente como para el sistema sanitario<sup>11</sup>. Se aconseja que las primeras dosis se administren en el hospital para vigilar la tolerancia y adiestrar al paciente.

La administración en el hospital de FB en pacientes con AG puede facilitar el manejo de una reacción anafiláctica, sin embargo, estas reacciones pueden ocurrir a pesar de someter al paciente a observación<sup>11</sup>. La incidencia de anafilaxia en los ensayos clínicos con OMZ es  $\leq$ 0,2% (8). Con MPZ y BRZ los efectos secundarios son similares a placebo<sup>12,13</sup> y no se han comunicado reacciones anafilácticas fatales<sup>14</sup>.

**Tabla 2. Datos de fármacos biológicos administrados**

	Total (%)	HDA	AUA	CS
Recuerda nombre del fármaco				
Sí	26 (78,8)	3	18	5
No	7 (21,2)	4	1	2
Fármaco biológico				
OMZ JP	14 (42,4)	5	5	4
MPZ PA	10 (30,3)	0	9	1
BRZ JP	9 (27,3)	2	5	2
Se le propuso AUA o administrar en CS				
Sí		4		
No		3		
Suministro fármaco				
En HDA		7		
Recoge en hospital			4	2
Envío a domicilio			15	5
Dispone de contenedor para desechar los viales				
No			9	
Sí			10	
Suscrito a PAP				
No			13	7
Sí			6	0

AUA: autoadministración domiciliaria; BRZ: benralizumab; CS: Centro de Salud; HDA: Hospital de Día de Alergología; JP: jeringa precargada; MPZ: mepolizumab; OMZ: omalizumab; PA: pluma autoinyectable; PAP: plataforma de apoyo al paciente.

Diversos estudios muestran la preferencia de los pacientes y de los médicos prescriptores por la administración subcutánea de FB para el AG; mayor variabilidad se muestra en aspectos relacionados con quién administra la medicación (un profesional sanitario, paciente o familiar) y el lugar dónde se administra (en el domicilio, en el CS o en el hospital)<sup>15,16</sup>. Timmermann H y Mailänder C<sup>15</sup> realizaron una encuesta sobre el uso domiciliario de este FB para conocer la perspectiva de los pacientes con AG tratados con OMZ y de los médicos que se lo prescribieron; el 30,6% de los pacientes se opuso a este tipo de administración; los adolescentes y los adultos jóvenes mostraron una actitud más positiva hacia la autoadministración.

En el HGUCR, durante la pandemia por COVID-19, el alergólogo valoró siguiendo la recomendación de las sociedades científicas, el cambio a la administración domiciliaria para los pacientes con asma una vez entrenados por enfermería<sup>17,18</sup>.

Aproximadamente un 20% de pacientes prefirieron la intravenosa, sobre todo los de mayor edad relacionado con la creencia de que esta vía es más efectiva, más segura y vigilada por el médico<sup>15,19</sup>. Los pacientes activos laboralmente muestran preferencia por la autoadministración, ya que el ahorro de tiempo es una ventaja<sup>15,16</sup>. En el HGUCR se aconsejó la autoadministración durante la pandemia, para disminuir el riesgo de contagio, lo que pudo haber favorecido su aceptación.

Según Gelhorn HL *et al.*<sup>16</sup>, el estar jubilado, desempleado o en activo o la distancia recorrida para la administración del FB no influye en las preferencias del paciente. En este estudio, los pacientes debían desplazarse desde poblaciones diferentes a la del hospital y para evitarlo se realizó la dispensación domiciliaria.

Los pacientes muestran preferencia por FB con esquemas que permitan mayor tiempo entre administraciones y son partidarios de la administración en domicilio por un familiar o cuidador<sup>16</sup>. En una encuesta alemana<sup>15</sup> realizada a pacientes sobre AUA de OMZ en AG, un 44,7% se muestran a favor, 30,6% se oponen y 23,8% son neutrales. El 43,8% muestran su preocupación por cometer un error en la AUA y un 44,4% expresan su deseo de ser entrenados para ello.

En la encuesta realizada en HGUCR, la administración de OMZ en HDA se mantuvo pudiendo estar condicionado por ser el primer FB autorizado para AG, a diferencia de MPZ y BRZ que no requerían la supervisión por un profesional sanitario de la administración de dosis iniciales<sup>4,5</sup>. Todos los pacientes en tratamiento mensual con MPZ se administraron la PA fuera del hospital, a diferencia de los datos publicados por Miyokawa *et al.*<sup>8</sup>, en los que menos de un tercio de los pacientes aceptaron la administración con la PA.

Álvarez Criado y col.<sup>6</sup>, en el área sanitaria del Hospital La Paz de Madrid, comunican que un 78,38% de los pa-

**Tabla 3. Datos de preferencias y grado de satisfacción**

	<b>Total (%)</b>	<b>HDA</b>	<b>AUA</b>	<b>CS</b>
Acudir HDA ocasiona	7 (21,2)			
Mucho trastorno		0		
Poco trastorno		3		
Ningún trastorno		4		
Motivo administración fuera HDA	26 (78,8)			
Comodidad			13	5
Pandemia			6	2
Motivo administración CS	7 (21,2)			
Miedo a AUA				4
Seguridad				3
Tras la pandemia prefiere				
Recoger SFH			2	1
Dispensación domiciliaria			17	6
Tras la pandemia prefiere				
Administrar en HDA			0	1
Seguir AUA/CS			19	6
Quién se lo administra en su domicilio				
Usted mismo			12	
Un familiar			7	
Grado de satisfacción entrenamiento enfermería HDA (0-10)		9,3		
Grado de satisfacción con el fármaco (0-10)	9,7			
Preferencia tipo consulta médica				
Presencial	22 (66,7)			
Telefónica	8 (24,3)			
Indistinta	3 (9)			
Preferencia consulta médica tras pandemia				
Presencial	31 (93,8)			
Telefónica	1 (3,1)			
Indistinta	1 (3,1)			

AUA: autoadministración domiciliaria; CS: Centro de Salud; HDA: Hospital de Día de Alergología; SFH: Servicio de Farmacia Hospitalario.

cientes con AG se muestran satisfechos con el servicio de entrega a domicilio de FB desde el SFH y un 88,2% pacientes demandaron la prolongación de este servicio tras el periodo de pandemia, ya sea por evitar visitas al hospital (71,6%) o por mejorar la conciliación laboral (36,3%). Rodríguez Bote y col., en Sevilla encuentran un alto grado de satisfacción en los pacientes con AUA de un FB<sup>7</sup> al igual que los pacientes del estudio, contribuyendo a ello el grado de satisfacción con el entrenamiento recibido por el personal de enfermería.

Las preferencias del paciente con AG por la AUA de FB están determinadas principalmente por la conveniencia, de-

finida como creencia de la disminución del tiempo invertido en el control del asma<sup>19</sup>, o por la posibilidad de planificar el tratamiento en el momento y lugar conveniente para el paciente<sup>15</sup>, lo que coincidió con percepción de comodidad de los pacientes encuestados en HGUCR.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con AG tratados con FB por vía SC durante la pandemia por el COVID-19 prefirieron autoadministrárselo en su domicilio tras la formación realizada por el personal de enfermería y con el apoyo de la dispensación domiciliaria de estos medicamentos. La satisfacción con este tipo de admi-

nistración fue alta por la comodidad que le aporta al paciente. Finalizada la pandemia los pacientes mostraron su deseo de que las visitas médicas fuesen presenciales pero continuar con la AUA del FB tras su dispensación domiciliaria por el SFH.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
2. Guía española para el manejo del asma. GEMA 5.0;2020 [citado 23 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
3. Xolair®. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. [citado 23 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>. Acceso (23 de febrero 2021).
4. Nucala®. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. [citado 23 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>. Acceso (23 de febrero 2021).
5. Fasenera®. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. [citado 23 de febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenera#authorisation-details-section>.
6. Alvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nacher I, Morenos Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A. Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19. *Rev OFIL-ILAPHAR* 2020;30;3:193-199.
7. Rodríguez Bote MD, Domínguez Cereijo L, De Luque Piñana V, Guardia Martínez P. Autoadministración de tratamientos biológicos en pacientes de la unidad de Alergología. 32º Congreso virtual de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Poster nº 152.
8. Miyokawa R, Kivler C, Louie S, Godor D, Tan L, Kenyon N. Self-Administered Mepolizumab in the Management of Severe Asthma: Usability and Patient Acceptance. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Sep 22;14:1669-1682.
9. Chiner E, Pulido A, Maestre L. *Rev Asma*. 2020;5(1):1-11. Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave. [citado 22 de febrero 2021]. Disponible en: <http://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/165/232>.
10. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, Senent C, Berraondo J. Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol*. 2016 Apr;52(4):211-6.
11. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt M. Estimation of Health and Economic Benefits of Clinic Versus Home Administration of Omalizumab and Mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):565-572.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. [citado 22 de febrero 2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma\\_EPOC](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC). Acceso (23 de febrero 2021).
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenera®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. [citado 22 de febrero 2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenera-asma\\_EPOC](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenera-asma_EPOC).
14. Yalcin A. D., Bisgin A., Cetinkaya R., Yildirim M., Gorczyński R. M. Clinical course and side effects of anti-IgE monoclonal antibody in patients with severe persistent asthma. *Clinical Laboratory*. 2013;59(1-2):71-77.
15. Timmermann H, Mailänder C. Home Self-Administration of Biologics - A German Survey among Omalizumab-Treated Patients with Severe Asthma and their Treating Physicians. *Pneumologie*. 2020 Feb;74(2):103-111.
16. Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, Chung YN, Stone B. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2019 Jul 25;13:1253-1268.
17. Recomendaciones de la SEPAR para los pacientes con asma en la pandemia por virus COVID-19. [citado 22 de febrero 2021]. Disponible en <https://www.separ.es/node/1763>.
18. Malipiero G, Heffler E, Pelaia C, Puggioni F, Racca F, Ferri S, Spinello L, Merigo M, Lamacchia D, Cataldo G, Sansonna M, Canonica GW, Paoletti G. Allergy clinics in times of the SARS-CoV-2 pandemic: an integrated model. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jun 18;10:23.
19. Santus P, Ferrando M, Baiardini I, Radovanovic D, Fattori A, Braido F. Creencias de los pacientes sobre las vías de administración intravenosa y subcutánea de productos biológicos para el tratamiento del asma grave: un estudio de encuesta observacional transversal. *World Allergy Organ J*. 28 de abril de 2019;12(4):100030.

# Dosificación de ceftriaxona en el paciente crítico hipoproteinéxico: un factor más a tener en cuenta

SÁNCHEZ CADENA AD<sup>1</sup>, GÓMEZ CARRANZA A<sup>2</sup>, PÉREZ SERRANO R<sup>1</sup>, DEL CAMPO TEJEDOR R<sup>2</sup>, VICENTE SÁNCHEZ P<sup>1</sup>, VILA TORRES E<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Intensiva

Hospital General Universitario de Ciudad Real (España)

Fecha de recepción: 19/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100009>

## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo principal del estudio fue evaluar la necesidad de ajuste posológico de ceftriaxona en pacientes críticos hipoproteinéxicos.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (médico-quirúrgica de 21 camas), en el que se incluyeron pacientes tratados con ceftriaxona en la UCI desde enero de 2014 a diciembre de 2019 y se clasificaron en dos grupos al inicio del tratamiento: pacientes normoproteinéxicos (proteínas totales >5,5g/dl) e hipoproteinéxicos (proteínas totales ≤5,5g/dl).

**Variables principales:** Edad, sexo, APACHE II, diagnóstico-localización del foco infeccioso, estancia en UCI, dosis de ceftriaxona, pauta posológica, tratamiento antibiótico concomitante, empírico o dirigido, necesidad de cambio de tratamiento, días de antibioterapia y mortalidad.

**Resultados:** Se incluyeron 98 pacientes (44 normoproteinéxicos y 54 hipoproteinéxicos).

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de ambos grupos, exceptuando la localización del foco, siendo respiratorio con mayor frecuencia en el grupo de pacientes normoproteinéxicos ( $p=0,044$ ). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes normoproteinéxicos para: estancia en UCI ( $p=0,001$ ), necesidad de cambio de tratamiento antibiótico ( $p=0,004$ ), días de antibioterapia ( $p=0,007$ ) y mortalidad ( $p=0,046$ ).

**Conclusión:** Los resultados terapéuticos obtenidos en el grupo de pacientes críticos hipoproteinéxicos tratados con ceftriaxona ponen en evidencia la necesidad de considerar la hipoproteínemia como un factor que podría condicionar dicho resultado si se emplean las pautas posológicas de tratamiento habituales.

**Palabras clave:** Ceftriaxona, hipoproteínemia, unión a proteínas plasmáticas, dosificación, monitorización, farmacocinética.

## *Dosage of ceftriaxone in the critical hypoproteinemic patient: another factor to take into account*

### SUMMARY

**Introduction:** The main objective of the study was to evaluate the need for posologic adjustment of ceftriaxone in critical hypoproteinemic patients.

**Patients and methods:** Observational and retrospective study, carried out in the intensive care unit (ICU) of the General University Hospital of Ciudad Real (21-bed medical-surgical), which included patients treated with ceftriaxone in the ICU from January 2014 to December 2019 and classified into two groups at the beginning of treatment: normoproteinemic

(total proteins >5.5 g/dl) and hypoproteinemic (total proteins ≤5.5g/dl) patients.

**Main variables:** Age, sex, APACHE II, diagnosis-location of the infectious site, ICU stay, ceftriaxone dose, dosage regimen, concomitant antibiotic treatment, empirical or targeted antibiotic treatment, need to change treatment, days of antibiotic therapy and mortality.

**Results:** 98 patients were included (44 normoproteinemics and 54 hypoproteinemics).

No statistically significant differences were obtained between the basal charac-

teristics of both groups, except for the location of the infectious site, being respiratory more frequently in the group of normoproteinemic patients ( $p=0.044$ ).

Statistically significant differences were obtained in favour of the group of normoproteinemic patients for: stay in ICU ( $p=0.001$ ), need for change of antibiotic treatment ( $p=0.004$ ), days of antibiotic therapy ( $p=0.007$ ) and mortality ( $p=0.046$ ).

**Conclusion:** The therapeutic results obtained in the group of critical hypoproteinemic patients treated with ceftriaxone show the need to consider hypoproteinemia as a factor that could condition such result if the usual treatment dosage guidelines are used.

**Key words:** Ceftriaxone, hypoproteinaemia, plasma protein binding, dosage, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics.

## INTRODUCCIÓN

La escasez de innovación científica en el ámbito de los tratamientos antimicrobianos sumado al impacto social actualmente generado en torno a los mismos, ha motivado la creación de programas de optimización de este grupo de medicamentos (grupos PROA, proyecto resistencia zero, neumonía zero, plan nacional de resistencias...) en el seno de equipos multidisciplinares, con la intención de mejorar el manejo de las infecciones. En este sentido se han orientado estudios actuales que rescatan terapias antimicrobianas menos empleadas (fosfomicina, ácido fusídico...) y comparan diferentes pautas posológicas y formas de administración en la búsqueda de la más adecuada, con el fin de mejorar la efectividad y reservar tratamientos con mayor espectro (Ej: carbapenémicos)<sup>1-4</sup>.

La ceftriaxona, antibiótico perteneciente a las cefalosporinas de tercera generación, es una molécula hidrofílica y con elevada vida media (8,5 h), atribuido a su elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (85-95%), lo que hace que pueda ser administrada una única vez al día<sup>5</sup>. Como todo  $\beta$ -lactámico, es el porcentaje de tiempo que su concentración plasmática permanece por encima de la CMI (concentración mínima inhibitoria) del microorganismo en el intervalo entre dos dosis el parámetro PK-PD (Pharmacokinetic-pharmacodynamic) que mejor define su eficacia<sup>6</sup>. Sin embargo, determinadas situaciones clínicas podrían alterar sus propiedades farmacocinéticas.

En el paciente crítico, factores fisiopatológicos como la sepsis grave o el shock séptico, la hipoalbuminemia, los grandes quemados, leucemias... además de factores iatrogénicos como la sobrecarga de fluidos, el empleo de técnicas de reemplazo renal y/o drogas vasoactivas podrían alterar las propiedades farmacocinéticas de determinados antibióticos, alterando principalmente parámetros como el volumen de distribución y el aclaramiento plasmático, pudiendo por ende condicionar la efectividad del tratamiento<sup>7,8</sup>.

Puesto que es la concentración de fármaco libre en plasma, no unida a proteínas plasmáticas, la que es distribuida y eliminada del organismo, la hipoproteïnemia, habitualmente

presente en el paciente crítico, se presume como un factor que podría condicionar el resultado terapéutico de fármacos con un elevado porcentaje de unión a las mismas, como es el caso de la ceftriaxona<sup>9</sup>. Las fichas técnicas no recogen recomendaciones específicas y es habitual que no se haga ajuste posológico en pacientes críticos con hipoproteïnemia, pero ¿será suficiente con emplear las pautas posológicas habituales de ceftriaxona en estas situaciones?<sup>10,11</sup>.

Se plantea realizar un estudio para evaluar la necesidad de ajuste posológico de ceftriaxona en pacientes críticos hipoproteïnémicos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional, en el que se reclutaron pacientes desde enero de 2014 a diciembre de 2019 y se clasificaron en dos grupos: pacientes normoproteïnémicos (grupo 1) y pacientes hipoproteïnémicos (grupo 2). Se definió hipoproteïnemia como un valor de proteínas totales igual o inferior a 5,5 g/dl en el momento de inicio de tratamiento con ceftriaxona.

*Criterios de inclusión:* todos los pacientes que ingresan en UCI e inician tratamiento antibiótico con ceftriaxona y que además cuenten con analíticas con valores de proteínas totales determinadas entre 48-72 h antes de dicho inicio de tratamiento.

*Criterios de exclusión:* pacientes con una duración de tratamiento con ceftriaxona inferior a 48 horas y pacientes que recibieron otro tratamiento antibiótico en las 48 horas previas al inicio con ceftriaxona.

*Variables del estudio:* sexo, edad, APACHE II al ingreso, diagnóstico-localización del foco infeccioso para el que fue indicado el tratamiento con ceftriaxona, días de estancia en UCI, dosis diaria de ceftriaxona, pauta posológica, monoterapia o tratamiento combinado con otro antibiótico, tratamiento antibiótico empírico o dirigido, necesidad cambio a otro antibiótico y motivo del cambio, días de tratamiento antibiótico completo (incluyendo días de ceftriaxona y otros antibióticos añadidos posteriormente) y tasa de mortalidad.

**Tabla 1. Resultados de cada una de las variables analizadas**

Variables	Pacientes normoproteïnémicos (>5,5 g/dl) (N=44)	Pacientes hipoproteïnémicos (<5,5 g/dl) (N=54)	(p valor)
Sexo hombre (%)	61,4%	68,5%	0,525
Edad media en años (rango)	66,16 (15-82)	66,89 (18-83)	0,584
APACHE II medio (rango)	17,48 (4-40)	18,28 (5-36)	0,909
Localización del foco más frecuente (%)	Respiratorio (86,4 %)	Respiratorio (75,9 %)	0,044
Estancia media en UCI (días)	7,43±0,875	14,04±2,465	0,001
Dosis diaria media de ceftriaxona (g)	2,45±0,13	2,31±0,1	0,07
Pauta más frecuente	2 g cada 24 h (70,5%)	2 g cada 24 h (76 %)	0,625
Tratamientos antibióticos combinados (%)	95,5%	83,3%	0,059
Tratamientos empíricos (%)	95,5%	87%	0,276
Cambio de tratamiento antibiótico (%)	15,9 %	44,4 %	0,004
Media de antibioterapia completa (días)*	8,32±0,525	11,39±0,956	0,007
Tasa de mortalidad (%)	11,4 %	29,6%	0,046

\*: incluyendo todos los tratamientos antibióticos recibidos por el paciente durante su estancia en UCI.



En la variable cambio a otro tratamiento antibiótico no se consideraron como cambios a aquellos que iban dirigidos a agentes infecciosos aislados posteriormente al inicio del tratamiento con ceftriaxona y/o a los ajustes del tratamiento a resultados de antibiogramas.

**Análisis estadístico:** se llevó a cabo un análisis empleando la prueba estadística de Chi cuadrado para las variables categóricas y la T de student para muestras independientes en el caso de las variables cuantitativas, considerándose la significación estadística a un p valor inferior a 0,05 y, por tanto, un intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se analizaron un total de 475 pacientes, de los cuales se incluyeron un 98: 44 en el grupo 1 y 54 en el grupo 2.

Los resultados de las variables analizadas se muestran en la tabla 1.

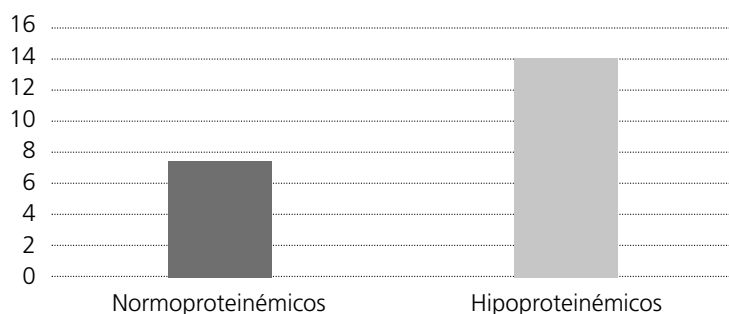
Grupo 1: 61,4% eran hombres, edad media de 66,16 años, APACHE II medio de 17,48 (4-40), diagnóstico-localización del foco infeccioso más frecuente para el que fue indicado el tratamiento con ceftriaxona fue respiratorio en el 86,4% de los casos, la media de días de estancia en UCI fue de 7,43, la dosis diaria media de ceftriaxona fue de 2,45 g, la pauta más frecuente fue 2g cada 24h en el 70,5%, fueron tratamientos antibióticos combinados el 95,5% de los casos, fueron tratamientos empíricos el 95,5%, el 15,9% de los pacientes requirieron cambios de tratamiento antibiótico, la media de días de antibioterapia fue de 8,32 y la tasa de mortalidad fue del 11,4%.

Grupo 2: 68,5% eran hombres, edad media de 66,89 años, APACHE II medio de 18,28 (4-40), diagnóstico-localización del foco infeccioso más frecuente para el que fue indicado el tratamiento con ceftriaxona fue respiratorio en el 75,9% de los casos, la media de días de estancia en UCI fue de 14,04, la dosis diaria media de ceftriaxona fue de 2,31 g, la pauta más frecuente fue 2g cada 24h en el 76%, fueron tratamientos antibióticos combinados el 83,3% de los casos, fueron tratamientos empíricos el 87%, el 44,4% de los pacientes requirieron cambios de tratamiento antibiótico, la media de días de antibioterapia fue de 11,39 y la tasa de mortalidad fue del 29,6%.

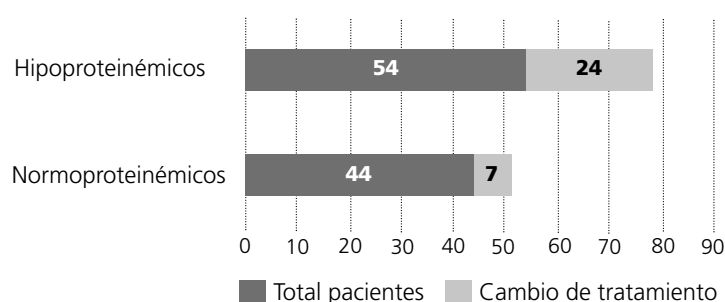
Exceptuando el foco infeccioso, respiratorio como localización más frecuente en ambos grupos, aunque más en el grupo de pacientes normoproteínicos, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales de ambos grupos (tabla 1).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables relacionadas con la efectividad del tratamiento con ceftriaxona, a favor del grupo de pacientes normoproteínicos, como: los días de estancia en UCI;  $p=0,001$  (figura 1), el porcentaje de cambios de tratamiento antibiótico;  $p=0,004$  (figura 2), los días de tratamiento antibiótico;  $p=0,007$  y la tasa de mortalidad;  $p=0,046$  (figura 3).

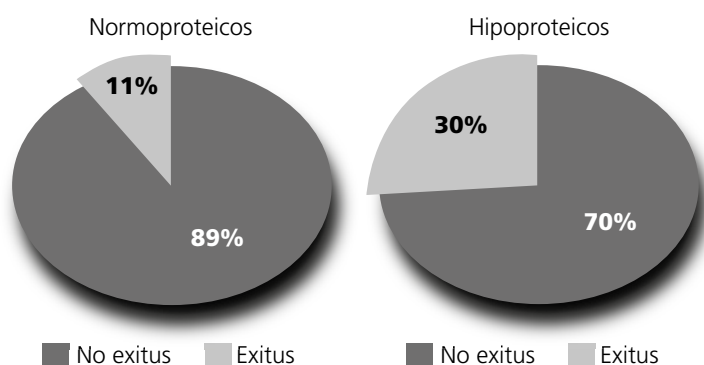
**Figura 1. Días de estancia en UCI en ambos grupos**



**Figura 2. Total de cambios de tratamientos antibióticos en ambos grupos**



**Figura 3. Tasa de mortalidad en ambos grupos**



## DISCUSIÓN

Algún metaanálisis publicado concluye que las diferentes características fisiopatológicas anteriormente mencionadas presentes en los pacientes críticos, sumado al uso de farmacoterapia como las drogas vasoactivas, fluidoterapia y diferentes técnicas de reemplazo renal, podrían alterar la farmacocinética y farmacodinámica de diferentes antimicrobianos, aumentando las probabilidades de infradosificación, la selección de cepas de microorganismos multirresistentes, cada vez más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos, y por tanto afectando a la efectividad del tratamiento<sup>12</sup>. Nuestro estudio sugiere unos peores resultados clínicos en el caso de pacientes críticos hipoproteínicos tratados con ceftriaxona comparado con pacientes con proteínas totales normales, siendo la gravedad inicial (APACHE II) similar en ambos grupos.

En el caso particular de los antibióticos betalactámicos, el porcentaje de tiempo que las concentraciones plasmáticas deben encontrarse por encima de la CMI del microorga-

nismo en el intervalo entre dos dosis debe ser mínimo del 50%. Aunque ensayos clínicos como el estudio DALI sugieren que, para garantizar un mejor resultado terapéutico en el paciente crítico, dicho porcentaje debería situarse en el 100%<sup>13</sup>. Existen diferentes estrategias para alcanzar este objetivo, las más empleadas son modificar la dosis, añadir dosis de carga, acortar los intervalos de administración y modificar las formas de administración habituales de estos medicamentos con perfusiones continuas o perfusiones extendidas<sup>14,17</sup>. Nuestro estudio pone de manifiesto que, a pesar de las ventajas teóricas de administrar ceftriaxona en pacientes con proteínas bajas con intervalos posológicos más cortos, esto no se aplica, probablemente debido a falta de estudios en estos pacientes, a la falta de recomendaciones en guías y fichas técnicas y a la dificultad de poder contar con las técnicas e instrumental adecuados que nos permita medir niveles plasmáticos de fármaco en la práctica clínica habitual.

Por otro lado, en situaciones de aclaramientos de creatinina aumentados, presentes en determinadas fases de un proceso séptico grave, se ha observado que, para aquellos antibióticos en los que predomina la eliminación por vía renal, como es el caso de los antibióticos betalactámicos, podría no alcanzarse el objetivo terapéutico deseado<sup>18</sup>. Esta situación también podría darse en el paciente crítico hipoproteínico para antibióticos con un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas como la ceftriaxona, puesto que es la fracción libre de fármaco en el organismo, no unida a proteínas plasmáticas, la que se elimina del mismo<sup>19</sup>. Estas situaciones exponen al paciente crítico a una mayor variabilidad intra e interindividual en las concentraciones plasmáticas de estos antimicrobianos<sup>20</sup>.

El interés suscitado en la monitorización farmacocinética de los antimicrobianos ha sido clásicamente justificado para aquellos con una mayor tasa de incidencia de efectos adversos graves como aminoglucósidos y glicopéptidos. Sin embargo, para antibióticos con baja incidencia de efectos adversos como los betalactámicos, ésta no ha llegado a adquirir a día de hoy el impacto suficiente como para ser instaurada en los protocolos habituales intrahospitalarios. Aunque la evidencia actualmente disponible cada vez apoya más la necesidad de realizar monitorización farmacocinética, no sólo para evitar efectos tóxicos, sino también para poder garantizar la efectividad terapéutica<sup>21</sup>. En este sentido se ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico cuyo protocolo ha sido recientemente publicado, el estudio Dolphin, el cual pretende aclarar el beneficio de la monitorización farmacocinética de betalactámicos y fluorquinolonas en el paciente crítico<sup>22</sup>.

Aunque algunos estudios ponen en duda pautas posológicas de ceftriaxona previamente establecidas como válidas para el paciente crítico<sup>23</sup>. En nuestro caso, se necesitarían estudios para poder responder a la pregunta de si podría establecerse una pauta óptima o por el contrario sería necesaria la monitorización de niveles plasmáticos en los pacientes críticos hipoproteínicos tratados con ceftriaxona.

A pesar de los resultados obtenidos, este estudio presenta una serie de limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico y de cohorte limitada de pacientes. Al no haberse medido niveles plasmáticos de ceftriaxona no se pudo correlacionar una baja concentración de la misma con esa aparente falta de efectividad del tratamiento en el grupo de pacientes hipoproteínicos. Aunque para la hi-

poproteinemia se consideraron valores de proteínas totales por debajo de las cuales suele predominar la hipoalbuminemia, no se midió concentración plasmática de albúmina.

## CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que pretende relacionar el resultado terapéutico de un tratamiento antibiótico con alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, como es el caso de la ceftriaxona, con la presencia de una baja concentración plasmática de las mismas al inicio del tratamiento.

Los resultados obtenidos sugieren que la hipoproteinemia podría ser un factor determinante en el resultado terapéutico del tratamiento con ceftriaxona del paciente crítico hipoproteínico, factor que se suma a esa variabilidad interindividual de parámetros farmacocinéticos directamente dependientes de las características fisiopatológicas del paciente crítico. Hecho que sumaría valor, junto con el resto de evidencia publicada, a la necesidad de monitorización de las concentraciones plasmáticas para individualizar las dosis administradas y establecer las formas de administración más adecuadas necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico en este grupo de pacientes.

Estos resultados abren paso a nuevas líneas de investigación que nos ayuden a responder preguntas como: ¿sería necesario protocolizar la medición de proteínas totales y/o concentraciones plasmáticas de albúmina al ingreso en UCI de todos los pacientes críticos tratados con ceftriaxona? ¿qué pasa con el resto de antibióticos con alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas? Debido al buen perfil de seguridad de los antibióticos betalactámicos, ¿se podría considerar el aumento empírico, sin monitorización de concentraciones plasmáticas de fármaco? ¿qué papel juega la monitorización farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en este grupo de pacientes?

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):793-798.
- De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. *Intensive Care Med.* 2018;44(2):189-196.
- Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):363-372.
- Dimopoulos G, Koulenti D, Parker SL, Roberts JA, Arvaniti K, Poulakou G. Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(3):201-210.
- Lexicomp®. Ceftriaxone Lexi-Drugs Multinational. Consultado el 5 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat\\_f/4668918?cesid=0m8wPRkGCUJ&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DCeftriaxona%26t%3Dname%26va%3DCeftriaxona#pha](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668918?cesid=0m8wPRkGCUJ&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DCeftriaxona%26t%3Dname%26va%3DCeftriaxona#pha).
- Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015; 39(9):563-72.
- Pea F. Plasma Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents in Critically Ill Patients. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(1):5-12.
- Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1159-66.
- Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients.

## Dosificación de ceftriaxona en el paciente crítico hipoproteínico: un factor más a tener en cuenta

Clin Pharmacokinet. 2011; 50(2):99-110.

10. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(4):421-9.

11. Ficha técnica de ceftriaxona. Consultado el 5 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64539/FT\\_64539.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64539/FT_64539.html).

12. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* 2018; 22(1):233.

13. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014; 58(8):1072-83.

14. Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, Carryn S, Tulkens PM. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(5):1073-5.

15. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis: A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(6):681-91.

16. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: A multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):236-44.

17. Leegwater E, Kraaijenbrink BVC, Moes DJAR, Pumer IM, Wilms EB. Population pharmacokinetics of ceftriaxone administered as continuous or intermittent infusion

in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(6):1554-1558.

18. Ollivier J, Carrié C, d’Houdain N, Djabarouti S, Petit L, Xuereb F, et al. Are standard dosing regimens of ceftriaxone adapted for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(3):e02134-18.

19. Schleibinger M, Steinbach CL, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):525-33.

20. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):1-8.

21. Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, et al.  $\beta$ -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: Optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):162-6.

22. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: The DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):57.

23. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. *Ann Intensive Care.* 2012; 2(1):35.



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

Anne Sofie Weekes Hald y su hija  
Anne Sofie vive con diabetes tipo 1

19  
20 23

Impulsando el cambio  
para las generaciones futuras

## Impulsando el cambio para las generaciones futuras

Desde nuestros orígenes, hemos trabajado para ayudar a las personas con enfermedades crónicas a vivir una vida plena y saludable. Si bien hoy en día las personas viven más que nunca, las crecientes tasas de obesidad y diabetes amenazan la salud y la prosperidad de las generaciones futuras. Junto con nuestros socios sanitarios, vamos más allá del desarrollo de nuevos fármacos para fortalecer la prevención de enfermedades y una atención médica temprana, impulsando el cambio para Anne Sofie y para la salud de las generaciones venideras, con la máxima aspiración de lograr un mundo libre de la carga global de las enfermedades crónicas.

Descubre más en [novonordisk.es](https://www.novonordisk.es)



novonordisk®

# Perfil de pacientes grandes consumidores de fentanilo de liberación rápida en un área sanitaria de Córdoba

SÁEZ-TORRES DE VICENTE M<sup>1</sup>, PLATA ILLESCAS JA<sup>2</sup>, AGUILAR ALONSO E<sup>3</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora de La Merced. Osuna. Sevilla (España)

2 Servicio de Farmacia Atención Primaria Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba (España)

3 Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Infanta Margarita. Responsable de investigación del Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba (España)

Fecha de recepción: 19/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100010>

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el tipo de pacientes que superan la dosis diaria definida (DDD) de fentanilo de liberación inmediata en un área sanitaria.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, realizado en un área sanitaria de 256.807 habitantes en el que se incluyeron todos los pacientes que superaban la DDD de fentanilo de liberación inmediata en diciembre de 2019.

**Resultados:** Se detectaron 29 pacientes, 58,6% mujeres, con una mediana de edad de 59 (31-87) años, que superaban una media de 3 (1,1-10) veces la DDD de fentanilo de liberación

inmediata, en sus distintas presentaciones, siendo la indicación en el 69% de los casos dolor crónico no oncológico (DCNO). La mayoría de los pacientes tomaba benzodiazepinas (79,3%) y el mayor porcentaje de primeras prescripciones de fentanilo de liberación rápida procedía de atención primaria (38%).

**Conclusiones:** En nuestro estudio el uso inadecuado o posible abuso de fentanilo de liberación inmediata se da en mayor proporción en pacientes con DCNO, y en la mayoría de los casos la primera prescripción se realizó en atención primaria. No observamos relación clara con patología psiquiátrica ni otras adicciones.

Palabras clave: **Fentanilo, adicción, dolor.**

## Profile of patients with abusive consumption of quick-release fentanyl in a health area of Córdoba

### SUMMARY

**Objective:** To describe the type of patients that exceed the defined daily dose (DDD) of immediate-release fentanyl in a health area.

**Material and methods:** Observational, descriptive study, carried out in a health area of 256,807 inhabitants, which included all patients who passed the im-

mediate-release fentanyl DDD in December 2019.

**Results:** 29 patients were detected, 58.6% female, with a median age of 59 (31-87) years, who exceeded an average of 3 (1.1-10) times the immediate-release fentanyl DDD, in its different presentations, being the indication in 69% of cases chronic non-cancer pain (CNCP). The ma-

majority of patients took benzodiazepines (79.3%) and the highest percentage of first-prescriptions for immediate-release fentanyl came from primary care (38%).

**Conclusions:** In our study, the inappropriate use or possible abuse of immediate-release fentanyl occurs in a greater proportion in patients with CNCP, and in most cases the first prescription was made in primary care. We did not observe a clear relationship with psychiatric pathology or other addictions.

Key words: **Fentanyl, addiction, pain.**

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos opioides son ampliamente aceptados para el tratamiento del dolor agudo severo y del dolor crónico de moderado a severo que no responde a otros tratamientos. El uso de estos medicamentos se asocia con desarrollo de dependencia física y adicción, lo cual está siendo un importante problema de salud en países desarrollados debido al potencial riesgo de abuso de estas sustancias<sup>1</sup>.

Basándonos en datos oficiales de la OMS se estima que en el mundo mueren 69.000 personas al año por sobredosis de opioides, el 60,9% del total de sobredosis, tasa que se ha triplicado en el periodo entre 1999 y 2014<sup>2</sup>. Una gran parte consume heroína producida de forma ilícita, si bien existe un porcentaje cada vez mayor de la población que consume opioides sintéticos, muchas veces sujetos a prescripción médica<sup>3</sup>. La Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS) publicó un informe en el que muestra que el consumo global de fentanilo en España se ha incrementado en los últimos años. Dentro del ámbito del Sistema Nacional de Salud ha habido un aumento progresivo del uso de los preparados con fentanilo de liberación inmediata, habiéndose duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010, un uso superior al de otros países de nuestro entorno<sup>1,4</sup>.

Aunque no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, como sospechas de reacciones adversas, se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata (cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base) se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados<sup>4</sup>.

Por todo esto, y dada la escasez de estudios en nuestro país de abuso de fentanilo de liberación inmediata, nuestro objetivo es analizar el perfil de paciente que supera la dosis diaria definida (DDD) de dicho medicamento en nuestra área de salud, considerando esta variable como abuso o dependencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que superaban la DDD de fentanilo de liberación rápida en diciembre de 2019, en un área sanitaria de 256.807 habitantes.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, indicación del fentanilo de liberación rápida, DDD, duración del tratamiento y servicio que realizó la primera prescripción. Se analizó el tratamiento de los pacientes teniendo en cuenta si tenían opioide basal (fentanilo transdérmico), otros opioides prescritos y tratamientos para el dolor, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o fármacos neuromoduladores. Se tuvo en cuenta la presencia de adicciones previas y tratamiento con benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos.

Los datos fueron obtenidos a través de la historia clínica digital Diraya y la base de datos microstrategy. Se realizó una estadística univariante, con las medidas de frecuencia y dispersión habituales y estadística bivariante utilizando t de Student, análisis de la varianza y análisis de correlación para las variables cuantitativas y Chi Cuadrado para las cualitativas, con sus correspondientes intervalos de confianza  $p > 0,05$ . Análisis de los resultados con el paquete estadístico R.

## RESULTADOS

En el momento del estudio detectamos a 29 pacientes en tratamiento con fentanilo de liberación rápida que superaban la DDD una media de 3 (1,1-10) veces, siendo la presentación transmucosa la más común (16), seguida de sublingual (7), comprimidos para chupar (5) y pulverizador nasal (1). La mediana de edad era 59 (31-87) años y el 58,6% eran mujeres.

La duración media de los tratamientos fue de 29,93 (2-65) meses, siendo la indicación solo en el 31% de los casos dolor oncológico. La mayoría de los pacientes tenían el fentanilo de liberación rápida prescrito por dolor crónico no oncológico (DCNO), la diferentes patologías por las que se

inició el tratamiento se muestran en la tabla 1, siendo la causa más frecuente radiculopatía. En el 38% de los casos la prescripción se realizó en atención primaria, 31% oncología, 24% unidad del dolor y el 7% cirugía cardiovascular.

El 51,7% tenía prescrito fentanilo transdérmico, y 52% otros opioides como tapentadol (7), oxicodona/naloxona (2), morfina (2), tramadol (2) y paracetamol/codeína (2). En cuanto a otros medicamentos para el dolor el 86% tenían prescritos AINEs y un 36% fármacos indicados en el dolor neuropático (pregabalina, gabapentina o parches de lidocaína). El 79,3% estaban en tratamiento con benzodiazepinas, un 44,8% con antidepresivos y un 10% con antipsicóticos.

Solo se encontró un paciente con adicciones previas, el cual era ex adicto a drogas vía parenteral (ex-ADVP). No encontramos asociación estadística del sexo, la edad o el profesional que iniciaba la prescripción con el resto de las variables estudiadas.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio refleja lo ya conocido y publicado por la AEMPS<sup>4</sup> que el mayor porcentaje de pacientes con abuso o dependencia al fentanilo de liberación rápida tienen indicaciones no contempladas en ficha técnica, hemos encontrado que la mayoría de las prescripciones se han realizado desde atención primaria (38%), porcentaje muy similar al estudio realizado, sobre el consumo de opioides mayores en Granada, por Tormo *et al.*<sup>5</sup>, e inferior a otros trabajos realizados en Estados Unidos<sup>6,7</sup>, aunque su sistema sanitario y el tipo de prescripción son diferentes al de nuestro entorno. No se ha podido comparar con trabajos centrados solo en fentanilo de liberación rápida, aunque los últimos datos de la AEMPS reflejan un aumento en su consumo<sup>1</sup>.

Casi el 30% de las sobredosis fatales de "opioides" también implican benzodiazepinas<sup>8</sup>, el aumento de las muertes relacionadas con los opioides podría ser causado por el uso concurrente de benzodiazepinas/opioides ya que las benzodiazepinas potencian los efectos depresores respiratorios de los opioides<sup>9</sup>, de hecho, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) lanzó una advertencia sobre los riesgos potenciales del uso combinado, pese a todo esto un 79,3% de nuestros pacientes tomaban concomitantemente fármacos del grupo de las benzodiazepinas.

Además, hay autores que cuestionan la débil evidencia que respalda el uso de opioides a largo plazo en DCNO y comentan las dificultades para evaluar el riesgo de dependencia al que se exponen los pacientes<sup>12</sup>. Es controvertido el uso de test para detectar la susceptibilidad de los pacientes a tener dependencia o adicción a los opioides, siendo la COMM y la SOAPP-R las escalas más utilizadas en la detección de las conductas aberrantes con los opioides<sup>13</sup>. Trabajos actuales realizados en pacientes con DCNO tratados con opioides, han mostrado que la prevalencia de abuso de opioides se ha triplicado en las últimas tres décadas, llegando a valores del 12% a 15%<sup>11</sup>. Una revisión sistemática realizada por Fishbain, sobre desarrollo de adicción, comportamiento aberrante a opioides de prescripción, o test positivos en orina para alcohol y drogas ilícitas concluyó que el antecedente de abuso o adicción a sustancias es un factor de riesgo para desarrollo de dependencia en esta población<sup>14</sup>, aunque en nuestro caso solo un paciente tenía adicciones previas siendo exADVP.

La duración media de los tratamientos (29,93 meses), es superior a las de otros trabajos realizados en España como el de Tormo *et al.*<sup>5</sup>, habiendo tres pacientes que superaban los 5 años, dato algo mas bajo que un estudio poblacional realizado por Gustavsson *et al.*<sup>10</sup> en el 24% de los pacientes con opioides seguía con el tratamiento cinco años después de iniciado, y el de Chou *et al.*<sup>11</sup> en el que 27% seguía con el tratamiento a los tres años de iniciarlo.

Como conclusión a nuestro estudio podemos decir que el perfil de paciente con consumo inadecuado o abuso a fentanilo de liberación rápida es en mayor proporción mujer, con DCNO y en tratamiento concomitante con benzodiacepinas y otros analgésicos, aunque sin relación a otras adicciones ni patologías psiquiátricas. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que son datos unicéntricos, pese a ello existen publicados trabajos con similar tamaño muestral, y nuestros resultados tienen un perfil semejante a estudios de mayor tamaño. Dado el diseño descriptivo de nuestro estudio y el tamaño de muestra alcanzado no consideramos indicado un estudio de inferencia estadística.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial del dolor ante la sospecha de un uso inadecuado de opioides de prescripción. El paciente puede presentar una analgesia inadecuada o una tolerancia farmacológica a la dosis prescrita (pseudo-adicción)<sup>15</sup>. Siguiendo las indicaciones de la AEMPS la prescripción de este grupo de medicamentos debería ajustarse a su indicación.

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

## BIBLIOGRAFÍA

- 2008-2015 (21 de febrero de 2017). Informe de utilización de medicamentos U/OPI/V1/13022017.
- Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths-United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1445-52.
- Adicción a opioides de prescripción médica. A propósito de un caso. *Ursula Aragonés Mundi, Angeles Martínez Hernanz. Psiquiatr Biol.* 2019;26:116-9.
- Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas Información para profesionales sanitarios. AEMPS. Medicamentos de uso humano, seguridad. *MUH (FV), 5/2018.20.*
- Tormo Molina, J., Marín Conde, L., González Urbano, M., Ruiz Pérez de la Blanca, M., Robles Martín, J., & Vivar Simón, M. (2017). Prescripción de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico: descripción de sus características en una zona de salud de atención primaria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 24(1),19-26.

**Tabla 1. Principales indicaciones de la prescripción de fentanilo de liberación rápida**

Causa	Número de pacientes	Porcentaje
Cáncer	9	31,03%
Radiculopatía	5	17,24%
Lumbalgia	4	13,79%
Artrosis	4	13,79%
Dolor miembro fantasma	2	6,89%
Arteriopatía periférica	2	6,89%
Otros: prótesis de rodilla, polimialgia reumática, edema laríngeo postratioterapia	3	10,34%

- Dobscha SK, Morasco BJ, Duckart JP, Macey T, Deyo RA. Correlates of prescription opioid initiation and long-term opioid use in veterans with persistent pain. *Clin J Pain.* 2013;29(2):102-8. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182490bdb.
- Reid MC, Henderson CR Jr, Papaleontiou M, Amanfo L, Olkhovskaya Y, Moore AA, et al. Characteristics of older adults receiving opioids in primary care: Treatment duration and outcomes. *Pain Med.* 2010;11(7):1063-71. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00883.x.
- Morasco BJ, Duckart JP, Carr TP, Deyo RA, Dobscha SK. Clinical characteristics of veterans prescribed high doses of opioid medications for chronic non-cancer pain. *Pain* 2010;151:625-32. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.002
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-45. doi: 10.1001/jama.2016.1464.
- Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Pharmaceutical treatment patterns for patients with a diagnosis related to chronic pain initiating a slow-release strong opioid treatment in Sweden. *Pain* 2012;153(12):2325-31. DOI: 10.1016/j.pain.2012.07.011.
- Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina J, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):276-86. DOI: 10.7326/M14-2559.
- Acuña, J. P. (2019). Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 30(6),466-479.
- National Pain Center. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. 2017.
- Fishbain D, Cole B, Lewis J, al e. What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Med.* 2008 May-Jun; 9(4): p. 444-59.
- Fuster D, Muga R. La crisis de los opioides. *Med Clin (Barc).* 2018;151:487-8.



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

# Cardioembolic ischemic stroke associated with undertreated atrial fibrillation: an observational study

JUANES A<sup>1</sup>, RUÍZ J<sup>1</sup>, PUIG M<sup>2</sup>, MARTÍ-FABREGAS J<sup>3</sup>, BLAZQUEZ M<sup>2</sup>, LÓPEZ L<sup>1</sup>, QUESADA L<sup>4</sup>, MANGUES MA<sup>1</sup>

1 Pharmacy Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Biomedical Research Institute Sant Pau. Barcelona (Spain)

2 Emergency Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Biomedical Research Institute Sant Pau. Barcelona (Spain)

3 Neurology Department. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Biomedical Research Institute Sant Pau. Barcelona (Spain)

4 Pharmacy Department. Hospital Universitario Ramon y Cajal. Madrid (Spain)

Fecha de recepción: 04/08/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100011>

## SUMMARY

**Objectives:** To describe the characteristics of patients and to determine the risk factors associated with second Emergency Department visits at 30 and 180 days in sick people admitted to the Emergency Department for cardioembolic stroke with a previous diagnosis of atrial fibrillation.

**Methods:** Retrospective, observational study of adult patients admitted to the Emergency Department at our institution for cardioembolic stroke from January 1, 2019 to December 31, 2019. All study participants had a previous diagnosis of Atrial Fibrillation, CHADS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , and no contraindications for anticoagulants. The patients were retrospectively identified through a database search. A univariate analysis was performed to assess variables potentially associated with readmission (any cause) at 30 and 180 days. All variables with a  $p < 0.2$  were included in a multivariate analysis.

**Results:** During the study period, 547 patients presented to the ED with ischemic stroke and 113 (20.6%) met the study inclusion criteria. Of these, 53 patients (46.9%) did not receive anticoagulant therapy before the stroke and 28 (24.7%) were taking doses lower than recommended in the technical data sheet. The pharmacological stroke prevention strategy was modified in 44 patients (38.9%) at discharge. On the multivariate analysis, diabetes was the only risk factor significantly associated with early readmission to the ED.

**Conclusions:** Most patients (71.6%) with a previous diagnosis of AF who presented to the emergency department for cardioembolic stroke had not received optimal anticoagulant preventive treatment before the event. Diabetes was the only risk factor associated with early readmission to the Emergency Department.

**Key words:** Atrial fibrillation, cerebrovascular stroke, frail elderly, anticoagulant drugs, pharmaceutical services.

## Accidente cerebrovascular isquémico cardioembólico asociado con fibrilación auricular no tratada: estudio observacional

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características de los pacientes y determinar los factores de riesgo asociados a las segundas visitas al Servicio de Urgencias a los 30 y 180 días en los enfermos ingresados en el Servicio de Urgencias por ictus isquémico cardioembólico con diagnóstico previo de fibrilación auricular.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y observacional de pacientes adultos ingresados en el Servicio de Urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP) por un ictus cardioembólico desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019.

Todos los participantes en el estudio tenían un diagnóstico previo de fibrilación auricular, CHADS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , y no tenían contraindicaciones para los anticoagulantes. Los pacientes fueron identificados retrospectivamente mediante una búsqueda en una base de datos del hospital. Se realizó un análisis univariante para evaluar las variables potencialmente asociadas al reingreso (cualquier causa) a los 30 y 180 días. Todas las variables con una  $p < 0,2$  se incluyeron en un análisis multivariante.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, 547 pacientes acudieron a urgencias con ictus isquémico y 113 (20,6%) cum-

plieron los criterios de inclusión del estudio. De ellos, 53 pacientes (46,9%) no recibían tratamiento anticoagulante antes del ictus y 28 (24,7%) tomaban dosis inferiores a las recomendadas en la ficha técnica. La estrategia de prevención farmacológica del ictus se modificó en 44 pacientes (38,9%) al alta. En el análisis multivariante, la diabetes fue el único factor de riesgo que se asoció significativamente con el reingreso temprano en urgencias.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes (71,6%) con diagnóstico previo de FA que acudieron a urgencias por ictus cardioembólico no habían recibido un tratamiento preventivo anticoagulante óptimo antes del evento. La diabetes fue el único factor de riesgo asociado al reingreso temprano en el servicio de urgencias.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular, ictus isquémico, fragilidad, anticoagulantes, servicios farmacéuticos.



## INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) can have many potential consequences, the most disabling of which is stroke. AF is associated with a three-to five-fold increased risk of stroke, and one-quarter of all ischemic strokes<sup>1</sup>. In elderly patients (> age 80), 40% of strokes are associated with AF<sup>2,3</sup>. Stroke prevention strategies in patients with AF include pharmacotherapy (antiplatelet therapy, vitamin K antagonists, and direct oral anticoagulants [DOAC])<sup>1</sup> and left atrial appendage mechanical exclusion. According to clinical guidelines, anticoagulant therapy is the gold standard pharmacological prevention strategy in patients with no contraindications and a CHADS<sub>2</sub>-Vasc<sub>2</sub> score  $\geq 2$  points<sup>4,5</sup>. Despite the proven value of oral anticoagulants for stroke prevention, studies show that these drugs are frequently underprescribed and/or underdosed, especially in frail patients, mainly due to concerns about drug-drug interactions<sup>6</sup>, poor therapeutic adherence, overestimated bleeding risk, older age, and/or risk of falls<sup>7,8</sup>.

Drug-related problems (DRP), which have been defined as a "situation that causes the emergence of a negative health effect associated with the drug"<sup>9</sup>, are an important and preventable cause of morbidity and mortality in all health care settings and patient populations. Several studies have found that anticoagulants are among the most common medications associated with preventable safety-related DRPs<sup>10,11</sup>, and these drugs have also been associated with untreated health-related DRPs, in which health problems occur as a consequence of not receiving the appropriate medical treatment. In one study, nearly one-third of patients with permanent AF who presented to the emergency department (ED) had medication-related negative outcomes, mostly due to undertreatment with antithrombotic therapy (31.1% of cases)<sup>12</sup>. Currently, the proportion of patients admitted to the ED for a stroke-related DRP associated with untreated or undertreated AF is unknown. Similarly, the effect of treatment modification at discharge in this patient population is also unknown.

In this context, the main aim of this study was to describe the characteristics of patients admitted to the ED for cardioembolic ischemic stroke with undertreated nonvalvular AF, a CHADS<sub>2</sub>-Vasc<sub>2</sub>  $\geq 2$ , and no absolute contraindications for anticoagulant therapy. A second aim was to evaluate the effects of treatment modification on readmission rates and the risk factors associated with 30- and 180-day readmission to the ED, with the aim of determining the characteristics of patients who should be targeted for secondary prevention of this DRP.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design

This was a retrospective, cross-sectional, observational study performed in a tertiary care hospital.

### Setting and participants

The study was conducted at the ED at an urban teaching, tertiary referral hospital in Catalonia (Spain) that serves a population of approximately 407,000 inhabitants. The approximate annual volume at the ED is 150,000 patients, mainly adults (115,000). Of these, 40% are > age 65 years and more than 30% of them are considered vulnerable (dementia, dependence, active cancer, chronic diseases and comorbidities, and disability).

The study population included patients who presented to the ED for cardioembolic ischemic stroke during the year 2019 (January 1 to December 31). Inclusion criteria were: 1) adult patients (>18 years) with a previous diagnosis of nonvalvular AF or paroxysmal AF; 2) CHADS<sub>2</sub>-Vasc<sub>2</sub> score  $\geq 2$ , and 3) no absolute contraindications for anticoagulants<sup>1</sup>.

Population of the study was identified through a search of the hospital database (Datawarehouse, SAP Business Object).

### Variables

From the patients included, the pharmacological stroke prevention strategies used before and after the ischemic stroke were recorded, as well as, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, heart failure, ischemic heart disease, chronic kidney disease stage 3 or worse (eGFR <60 mL min<sup>-1</sup> 1.73 m<sup>-2</sup>), active oncological disease, cognitive impairment and the destination at discharge. All the variables were collected by retrospective review of the Clinical Health Shared Record 242 of Catalonia.

### Statistical analysis

Chi-squared tests were used to compare categorical data, and t-tests were used to compare mean ages at baseline.

Differences between patients readmitted to the ED 30 and 180 days after discharge versus those not readmitted based on the pharmacological treatment prescribed were evaluated using the chi-square test.

A univariate analysis was performed to identify the variables potentially associated with readmission to the ED at 30 and 180 days. The following variables were assessed: age >80 years; sex; presence of comorbidities, including stage 3 or higher chronic kidney disease (eGFR <60 mL/min 1.73 m<sup>2</sup>)<sup>13</sup>, heart failure, type II diabetes mellitus, and hypertension; major polypharmacy ( $\geq 10$  drugs, included medication prescribed as regular and "if needed")<sup>14</sup>; change in anticoagulation therapy; and anticoagulant treatment prescribed at discharge from the ED. In patients who received low-molecular-weight heparin (LMWH) in the ED, this drug was also included in the analysis if the patient continued treatment for > seven days after the first episode or was readmitted to the ED during the course of LMWH treatment.

All variables on the univariate analysis with a p value <0.2 were included in the multivariate analysis to assess the risk factors significantly associated with 30 and 180-day ED readmission for all causes.

All statistical analyses were performed with the Stata 2 Software (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Sant Pau Hospital (Hospital Sant Pau; Reference No: IIBSP-COD-2018-25).

## RESULTS

During the study period (2019), 547 patients presented at the ED for ischemic stroke. Of these, 113 (20.6%) met the study inclusion criteria and were analysed. The baseline characteristics of these patients are shown in table 1.

Of the 113 patients included in the study, 53 (46.9%) were not receiving anticoagulant drugs prior to the stroke episode. Of these 53 patients, 26 (49%) were receiving antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid [n=22] or clopidogrel [n=4]), while the other 27 patients were not receiving any

primary stroke prevention medication, despite the presence of AF.

The other patients (n=60, 53.1%) were taking anticoagulants prior to the ischemic stroke. However, 28 (46.6%) of these patients were taking lower doses than those recommended in the drug's technical data sheet. Thirty-two patients (28.3%) had an ischemic stroke, despite taking the appropriate preventative anticoagulant dose.

These results are summarized in figure 1 and table 2.

The stroke prevention strategy was modified in 44 patients (38.9%) at discharge. A total of 12 patients (10.7%) died during the episode and/or were discharged to an intermediate care centre for palliative or end of life care. In 57 patients, the preventive anticoagulation management strategy was not modified, despite the ischemic event.

The modifications made to the preventative treatment strategy are shown in table 3.

A total of 20 patients (17.7%) returned to the same ED for any cause at 30 days while 36 patients (31.8%) returned between days 31 and 180. Early re-consultation was associated with ischemic and/or haemorrhagic events in one patient (3.3%) (cardioembolic stroke in a patient with secondary prevention with acetylsalicylic acid). Between days 31 and 180, two patients presented at the ED for a second consultation, both for gastrointestinal bleeding (both patients were taking anticoagulants prior to the stroke) and none for ischemic events.

Diabetes is a risk factor associated with early readmission to the ED in the study population. No other risk factors associated with readmission at 30 and 180 days post-discharge were found (table 4).

## DISCUSSION

This study was performed to describe the characteristics of patients with a diagnosis of AF admitted to the ED for cardioembolic stroke and to determine the effects of treatment modification on readmission rates and the risk factors associated with readmission. Most of the patients included in this study (71.6%) who presented to the ED for cardioembolic ischemic stroke did not meet the recommendations given in clinical guidelines for preventative anticoagulation therapy<sup>5</sup>. Importantly, undertreatment persisted even after the stroke in a high percentage of patients. On the multivariate analysis, the only risk factor significantly associated with early revisits to the ED was diabetes mellitus. Most of the patients in the study population were old (> age 80), had multiple comorbidities, and were receiving polypharmacy. Cognitive impairment was present in one-third of patients and one in four were institutionalized before the stroke.

According to clinical guidelines, the management of AF, especially in older patients, should prioritise anticoagulant therapy due to the high risk of cardioembolic stroke in these patients. Although age, cognitive impairment, and/or risk of falls do not contraindicate anticoagulation therapy, several studies have shown that these drugs are often underprescribed in these patients, as the findings of our study confirm<sup>7,8</sup>.

**Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of the patient cohort**

Variable	n (%)	Mean (SD)
Age, years		85.52 (7.96)
Sex, female	65 (57.5%)	
Comorbidities		
Hypertension	93 (82.3%)	
Heart failure	18 (15.9%)	
Diabetes mellitus	39 (34.5%)	
Dyslipidemia	60 (53.1%)	
Chronic renal failure	33 (29.2%)	
Active oncological disease	15 (13.3%)	
Cognitive impairment	40 (35.4%)	
Institutionalized patient	29 (25.7%)	
Nº of medications taken regularly at home		8.41 (3.14)
Nº of medications taken regularly at discharge		8.46 (3.09)
Destination at discharge		
Home	47 (41.6%)	
Nursing home	9 (8%)	
Long-term health care centre	27 (23.9%)	
Hospitalization	23 (20.4%)	
Death	7 (6.2%)	

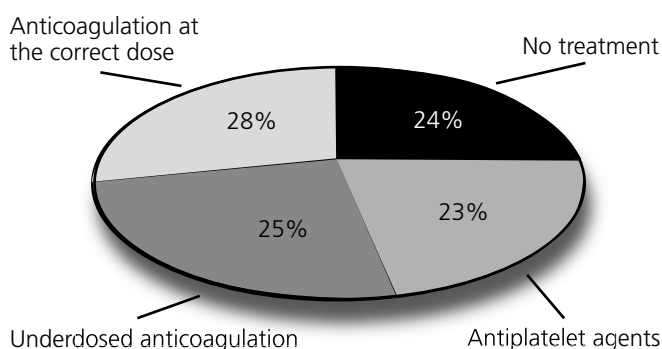
SD: standard deviation; n: number.

**Table 2. Preventive pharmacological treatment prior to cardioembolic ischemic stroke**

Medication prior to ischemic stroke	Number of patients (%)	Underdosing (yes)
None	27 (23.9%)	N/A
AAS	22 (19.5%)	N/A
Clopidogrel	4 (3.5%)	N/A
AVK	29 (25.7%)	13 (44.8%)
DBI	5 (4.4%)	2 (40%)
DXI	18 (15.9%)	6 (33.3%)
LMWH	8 (7%)	7 (87.5%)

AAS: acetylsalicylic acid; DXI: direct Xa inhibitor; AVK: anti-vitamin k anticoagulants; LMWH: low-molecular-weight heparin; DBI: direct thrombin inhibitors; N/A: not applicable.

**Figure 1. Preventive pharmacological treatment prior to cardioembolic ischemic stroke**



**Table 3. Modifications made to the preventative treatment strategy**

Medication prior to ischemic stroke	N (%) modification	Medication at discharge (number of patients)
None (n=22)	8 (36.3)	DXI (2), AVK (2), LMWH (4)
AAS (n=22)	6 (27.3)	LMWH (5), DXI (1)
Clopidogrel (n=4)	1 (25)	LMWH (1)
AVK (n =29)	19 (65.5)	LMWH (9), m DXI (6), mDBI (3), AVK(1)
DBI (n=5)	0	
DXI (n=18)	7 (38.9)	LMWH (2), DBI (2), other DXI (3)
LMWH (n=8)	3 (37.5)	DBI (2), DXI (1)

AAS: acetylsalicylic acid; DXI: direct Xa inhibitor; AVK: anti-vitamin k anticoagulants; LMWH: low-molecular-weight heparin; DBI: direct thrombin inhibitors.

**Table 4. Results of the univariate and multivariate analyses**

	30-day post-discharge			180-day post-discharge		
	p-value, univariate analysis	OR (95% CI)	p	p-value, univariate analysis	OR (95% CI)	p
Age > 80 years	0.428			0.603		
Female	0.208			0.481		
Hypertension	0.908			0.985		
Diabetes	0.062	3.92 (1.25-8.22)	0.019	0.388		
Chronic heart failure	0.919			0.197	3.29 (0.55-9.61)	0.191
Dyslipidemia	0.129	0.39 (0.13-1.19)	0.069	0.233		
Chronic renal failure	0.374			0.316		
Cognitive impairment	0.4			0.52		
Institutionalized	0.705			0.384		
Treatment modification at discharge	0.902			0.539		
Anticoagulation at discharge	0.833			0.092	1.17 (0.93-1.49)	0.167

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In our cohort of patients who presented to the ED with cardioembolic ischemic stroke associated with undertreated AF (DRP-related stroke), we found that the risk of early and late ED consultations for any cause did not decrease after switching to another anticoagulant treatment. Nearly 18% of the sample returned to the ED within 30 days for any cause, a slightly lower percentage than observed in other DRP-related visits to the ED among frail patients in our setting. Other studies have found slightly higher rates of second ED consultations at day 30 in patients with different conditions. For example, one study found that 27.5% patients with gastrointestinal bleeding revisited the ED within 30 days of discharge<sup>15</sup>, while another study found that 27.9% of those with constipation associated with high anticholinergic burden did so<sup>16</sup>. In a study involving patients

with high therapeutic complexity at discharge, 34.8% presented within 30 days of discharge<sup>17</sup>.

Our findings suggest that pharmacists could play an essential role within a multidisciplinary team in primary and secondary prevention of DRPs associated with ED visits in frail patients. In cardioembolic ischemic stroke, studies have shown that pharmaceutical care programs improve adherence to anticoagulant therapy<sup>18</sup>, quality of life after ischemic stroke<sup>19</sup>, and resolve DRP in these patients<sup>20</sup>. Our data strongly suggest that patients with diabetes should be prioritised in secondary prevention programs for DRP-related strokes.

This study shows the consequences associated with the non-use or underuse of anticoagulant therapy in frail patients. Traditionally, the focus of multidisciplinary pharma-

ceutical care programs in elderly patients has been to minimise the risks of safety-related DRPs. Our findings highlight the importance of approaching rational drug use in its three dimensions: necessity, effectiveness and safety, regardless of the type of patient population.

### Study strengths and limitations

The main limitation of this study is the single-centre study design, as the findings may not be generalizable to centres located in other regions or countries due to differences in healthcare services, the management of chronic patients in primary care, and in access to certain medicines. All of these differences could influence treatment outcomes in other settings. However, our results are consistent with other studies that have reported underuse of anticoagulant drugs in elderly patients in different health care systems<sup>6</sup>. The main strength of this study is that it is, to our knowledge, the first to specifically assess the proportion of patients admitted to the ED for cardioembolic stroke associated with untreated or undertreated AF.

### CONCLUSIONS

The findings of this study show that most patients (71.6%) with a previous diagnosis of AF who presented at the emergency department for cardioembolic ischemic stroke had not received the optimal anticoagulant preventive treatment. Diabetes was the only risk factor significantly associated with early revisits to the ED in this study population. No other risk factors associated with ED readmission at 30 or 180 days were observed.

*Funding: The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was funded by the Spanish Ministry of Health (Carlos III Health Institute, ISCIII) Fondos FEDER through the Fondo de Investigación para la Salud (FIS) (P118I00889).*

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

### BIBLIOGRAPHY

- Abilleira S, Agusti A, Altirriba J, Aparicio P. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals en fibril·lació auricular. *CatSalut*. Barcelona 2018;1-76. Available from: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/pautes/anticoagulants-orals-fibrilacio-auricular/pautes-harmonitzacio-anticoagulants-orals-en-fibrilacio-auricular.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/anticoagulants-orals-fibrilacio-auricular/pautes-harmonitzacio-anticoagulants-orals-en-fibrilacio-auricular.pdf). Last access. 04/09/21.
- Alkhouli M, Noseworthy PA, Rihal CS, Holmes DR. Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation: A Stakeholder Perspective. Vol. 71, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2790-801.
- Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. Vol. 34, *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders; 2016. p. 255-68.

- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9 ;140(2):e125-51.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Aug 29;42(5):373-498.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2010;123(7).
- Wehbe RM, Yadlapati A. Underuse of oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation: Past, present, and future. Vol. 43, *Texas Heart Institute Journal*. Texas Heart Institute; 2016. p. 287-90.
- Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: A systematic review. Vol. 40, *Age and Ageing*. Age Ageing; 2011. p. 675-83.
- Pharmaceutical care research group. University of Granada (Spain). Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM). *Ars Pharm*. 2007;48(1):5-17.
- Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med*. 2011 Dec;124(12):1136-42.
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016 Nov 22 [cited 2016 Dec 1];316(20):2115-25.
- Torres-Degayón V, Torres-Murillo JM, Baena-Parejo MI, Muñoz-Villanueva MC, Montes-Redondo G, Calleja-Hernández MA, et al. Negative outcomes associated with medication in patients with chronic atrial fibrillation who present at the emergency department. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Aug;40(4):452-60.
- Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Vol. 39, *American Journal of Kidney Diseases*. Am J Kidney Dis; 2002.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. Vol. 17, *BMC Geriatrics*. BioMed Central Ltd.; 2017.
- Ruiz J, López-Vinardell L, Juanes A, Riera-Magallon A, Puig M, Mangués MA. Risk factors for emergency department revisit in elderly patients with gastrointestinal bleeding secondary to anticoagulant therapy. *European Journal of Hospital Pharmacy Published Online First*: 08 December 2020. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002426
- Plaza Díaz A, Ruiz Ramos J, Juanes Borrego AM, Blázquez Andión M, Puig Campmany M, Mangués Bafalluy MA. Anticholinergic burden in patients treated for constipation in an emergency department. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias*. 2020 Sep ;32(5):349-52.
- Ruiz Ramos J, Juanes Borrego AM, Blázquez Andion M, Mangués Bafalluy MA, Puig Campmany M. Elderly People With Drug-Related Problems Identified in the Emergency Department: Impact of Therapeutic Complexity on Consultations to the Health System. *SAGE Open*. 2020 Apr 19;10(2):215824402092437.
- Marcatto L, Boer B, Sacilotto L, Olivetti N, Darrieux FCC, Scanavacca MI, et al. Impact of adherence to warfarin therapy during 12 weeks of pharmaceutical care in patients with poor time in the therapeutic range. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. Springer; 2020.
- Hohmann C, Klotz JM, Radziwill R, Jacobs AH, Kissel T. Pharmaceutical care for patients with ischemic stroke: Improving the patients quality of life. *Pharm World Sci*. 2009 Oct;31(5):550-8.
- Torres-Degayón V, Montero-Pérez FJ, Torres-Murillo JM, Faus-Dáder MJ, Baena-Parejo MI, Calleja-Hernández MA. [Medication-related negative outcomes in patients with permanent atrial fibrillation attended in a hospital emergency department]. *Emergencias Rev la Soc Esp Med Emergencias*. 2016 ;28(2):75-82.



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

**STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies**

	Item N°	Recommendation	Page N°
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2,3
<b>Introduction</b>			
Background/ rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	4,5
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
		(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	7
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	7
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	NA
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	7
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	7
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	7,8
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	NA
		(c) Explain how missing data were addressed	NA
		(d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(e) Describe any sensitivity analyses	MA
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	9
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	*
		(c) Consider use of a flow diagram	NA
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	9
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	NA
		(c) Cohort study—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	NA

**STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies (cont.)**

	<b>Item N°</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Page N°</b>
Outcome data	15*	Cohort study—Report numbers of outcome events or summary measures over time	NA
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	10-
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	10-12
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	NA
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	NA
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	13
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	14
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	14
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	14
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	15

\*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

# Experiencia clínica en hipertensión arterial pulmonar en un hospital general de tercer nivel

**LERALTA-GONZÁLEZ C, CASO-GONZÁLEZ A, SANZ-ALONSO V, ITURBE-HERAS M, NÚÑEZ-RODRÍGUEZ J**

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario San Pedro. Logroño. La Rioja (España)

Fecha de recepción: 22/04/2021 - Fecha de aceptación: 26/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100012>

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara. Cursa con aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar e insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz. Los tratamientos específicos han mejorado la esperanza de vida aunque el pronóstico a largo plazo sigue siendo desfavorable con una mortalidad del 40% a los tres años.

**Materiales y métodos:** El estudio es descriptivo observacional trasversal y retrospectivo realizado en un hospital general de tercer nivel entre mayo de 2004 y agosto de 2020. Se midió la capacidad funcional (CF), la presión arterial pulmonar media, el test de la marcha de los 6 minutos (PM6M) entre otras variables. Se recogieron variables de tratamiento farmacológico específico y efectos adversos, así como la adherencia farmacológica.

**Resultados:** La población fue de 27 pacientes, la mayoría mujeres con edad media de 62 años. Más del 80% de los pacientes presentaban CF II-III y PM6M de riesgo intermedio. Los tratamientos en primera línea y monoterapia mayoritarios fueron el sildenafil y bosentán con un grado de recomendación de la, seguidos de ambrisentán. Los otros grupos de fármacos fueron minoritarios en los pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variación del PM6M, sí hubo variación de PAPm de forma positiva.

**Conclusiones:** Todos los pacientes llevaban en tratamiento específico más de tres años, aunque sería necesario ampliar el tamaño muestral. En cuanto a la seguridad los efectos adversos fueron de grado leve y la adherencia al tratamiento elevada.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar, tratamiento farmacológico, efectividad, seguridad, calidad de vida, adherencia.

## *Clinical experience in pulmonary arterial hypertension in a general tertiary hospital*

### SUMMARY

**Introduction:** Pulmonary arterial hypertension is a rare disease. It results a progressive increase in pulmonary vascular resistance and in right ventricular failure and early death. Specific treatments have improved the life expectancy of patients but the long-term prognosis remains poor, resulting in a high mortality of 40% at 3 years.

**Materials and methods:** The research conducted is descriptive, cross-sectional and retrospective. It was carried out in

a third level general hospital between May 2004 and August 2020. The measured variables were functional capacity (CF), PAPm, 6-minute walk test (PM6M) and other clinical parameters. Variables related to specific pharmacological treatment and adverse effects, as well as pharmacological adherence were also collected.

**Results:** The study population was 27 patients, most of them women, with an average age of 62 years. More than 80% of patients presented CF II-III and

PM6M of moderate risk. First-line and monotherapy treatments were mainly sildenafil and bosentan, with an la recommendation level. Ambrisentan was also a first-line treatment. The other drug groups were in the minority among patients. On the other hand, no statistically significant differences in PM6M variation were found, although there was positive variation in PAPm.

**Conclusions:** The patients had been on specific treatment for more than three years. In terms of safety, adverse effects were minor and adherence to treatment high.

**Key words:** Pulmonary hypertension, pharmacotherapy, effectiveness, drug safety, quality of life, treatment adherence.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología de baja prevalencia (1,5/100.000 habitantes); por lo que está clasificada como enfermedad rara. HAP se define como grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) dando lugar a insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz<sup>1</sup>. Cursa con aumento de presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg medido por cateterismo cardiaco derecho (CCD)<sup>2</sup>. Tras el congreso de Niza 2018 se modifica el punto de corte de la PAPm  $> 20$  mmHg y la resistencia vascular pulmonar  $\geq 3$  Unidades Wood. HAP se clasifica en cinco grupos según la "European Society of Cardiology/European Respiratory Society 2015"<sup>3</sup>. Debido a su baja prevalencia, carácter crónico y progresivo, está asociada a mal pronóstico y alta mortalidad. Las recomendaciones de tratamiento en monoterapia se basan en bloqueantes de canales de calcio, antagonistas de receptores de endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5), estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GC), análogos de prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina (receptor IP). Desde la introducción de los últimos tratamientos ha mejorado la esperanza de vida, pero el pronóstico a largo plazo sigue siendo malo con una elevada mortalidad (40% a los tres años)<sup>4</sup>.

Por todo ello, hemos estudiado parámetros clínicos como la variación en el test de la marcha de 6 minutos (PM6M), PAPm, el porcentaje de saturación de oxígeno y capacidad funcional (CF) según los fármacos. También hemos revisado la seguridad de los fármacos específicos para su tratamiento y la adherencia terapéutica.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo observacional transversal y retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel entre mayo de 2004 y agosto de 2020.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de HAP clasificados por la European Society of Cardiology/European Respiratory Society<sup>3</sup>, que acudieron a las consultas de farmacia a recoger el tratamiento para HAP. Los fármacos dispensados son: sildenafil, tadalafilo, bosentán, ambrisentán, macitentan, riociguat, selexipag, treprostnil.

Se excluyeron pacientes sin datos clínicos recogidos en la historia electrónica clínica.

Para la recogida de datos demográficos y clínicos se emplearon la historia clínica y el programa de prescripción electrónica.

Las variables demográficas recogidas fueron: edad, sexo y fecha de nacimiento. También se recogieron datos clínicos como diagnóstico, edad al diagnóstico, enfermedades concomitantes, servicio responsable, fecha última revisión y tiempo entre las dos últimas consultas.

Las variables clínicas para el diagnóstico y valoración de HAP recogidas fueron: CF, porción N-terminal del péptido natriurético cerebral (pro-BNP), PAPm, PM6M, capacidad de difusión pulmonar (DLCO), medida de excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE), CCD y el riesgo según la CF. Se recogieron estas variables en el momento del diagnóstico y en la última revisión.

Además, se recogieron los datos respectivos al tratamiento: principio activo, dosis, posología, fecha de inicio y fecha fin, número de fármacos prescritos (mono/bi/triterapia), grado de recomendación según nivel de evidencia y efectos adversos. Además se midió la adherencia a través de la tasa de posesión de medicación (TPM).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM-SPSS Statistics®. Se consideró un nivel de confianza del 95%, aceptándose como significativas las diferencias encontradas con valor  $p < 0,05$ . Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana y amplitud intercuartil para variables con distribución no normal. Para la descripción de variables cualitativas, se calcularon las frecuencias y porcentajes. Para relacionar variables cualitativas se utilizó Chi-cuadrado y para comparar el rango medio de las variables cualitativas con cuantitativas apareadas y siguiendo una distribución no normal se utilizó Wilcoxon.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos de La Rioja (CEImLAR) en diciembre de 2020.

## RESULTADOS

Se incluyeron 27 pacientes (22 mujeres). La media de edad fue de  $62,6 \pm 16,3$  años y al diagnóstico  $54,4 \pm 17,3$  años. Ningún paciente falleció durante el estudio, siendo la media de tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de  $96,4 \pm 58,2$  meses. En el grupo de HAP idiopática (HAPi) fue  $107,6 \pm 41,7$  meses y el grupo HAP debido a enfermedad del tejido conectivo fue  $85 \pm 54,7$  meses.

Dos pacientes (7,4%) se clasificaron como grupo 1.1 (HAPi), 12 (44,4%) grupo 1.4.1 (enfermedad del tejido conectivo asociado a HAP); tres (11,1%) grupo 1.4.4 (enfermedad cardiaca congénita); dos (7,4%) grupo 3 (hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia); cuatro (14,8%) grupo 4 (hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: HPTEC) y cuatro (14,8%) grupo 5 (HAP con mecanismos poco claros o multifactoriales).

Del total de pacientes, 22 (81,5%) presentaban enfermedades concomitantes. El 37% presentaban una única enfermedad concomitante, 14,8% presentaban dos y 29,6% tres o más. Estas se clasificaron en función del sistema al que afectan. Dentro del sistema circulatorio y cardiaco ocho pacientes (29,6%) presentaban hipertensión arterial, cuatro (15,9%) fibrilación auricular, tres (11,1%) insuficiencia cardiaca isquémica, tres (11,1%) cardiopatía congénita, uno (3,7%) trombosis y otro (3,7%) anemia. Los pacientes que padecían enfermedades del tejido conectivo fueron tres (11,1%), además dos (7,4%) presentaban lupus eritematoso sistémico, otros dos (7,4%) síndrome de Crest y uno (3,7%) amiloidosis cutánea. Dentro de las que afectan al sistema respiratorio, dos pacientes (7,4%) presentaban enfermedad obstructiva crónica (EPOC), uno (3,7%) asma y otro (3,7%) síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Por último, nueve (33,3%) presentaban comorbilidades asociadas al sistema endocrino: cinco (18,5%) diabetes mellitus tipo 2; cuatro (14,8%) dislipemia y obesidad y uno (3,7%) hipotiroidismo.

El servicio al que correspondían el mayor porcentaje de pacientes fue neumología (74,1%), luego cardiología (11,1%), medicina interna (7,4%) y reumatología (7,4%). La media del periodo entre consultas fue de  $4,8 \pm 2,4$  meses. El tiempo entre el diagnóstico y la última valoración varía entre 1 y 14 años. Los datos se recogen en la tabla 1.

Al comparar los valores clínicos de inicio y del último registro no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas por el test de Wilcoxon (PM6M, CF, proBNP, PAPm, porcentaje de mejora en PM6M, el porcentaje de saturación de oxígeno en sangre en función del grupo de fármaco, sexo o grupo de edad de los pacientes).



**Tabla 1. Parámetros recogidos al diagnóstico y final del estudio de los informes clínicos para valorar la hipertensión arterial pulmonar**

Parámetros medidos	Momento de la medición			
	Al diagnóstico		Última medición	
<b>Capacidad funcional (CF)</b> N* total: 27	CF 1	8%	CF 1	4%
	CF 2	52%	CF 2	60%
	CF 3	32%	CF 3	32%
	CF 4	8%	CF 4	4%
<b>proBNP (pg/mL)</b>	N: 16 622,6±548,2		N: 15 790,53±677,9	
<b>PAPm (mmHg)</b>	N:24 61,42±25,34		N: 15 50,27±20,57	
<b>Distancia recorrida en PM6M (metros)</b>	N:17 416,5±83,6		N:12 409,4±87,7	
<b>Saturación de oxígeno en sangre (%)</b>	N:17 83±10		N:11 84,5±12,1	
<b>Fatiga (Borg)**</b>	N:11 3,2±3,6		N:8 3,6±4	
<b>PM6M (% distancia recorrida/esperada)</b>	N:19 82,5%±13,9%		N:13 71,4%±25,4%	
<b>DLCO (%)</b>	N:11 52,1%±21,6%		N:3 36,8%±12,7%	
<b>TAPSE (mm)</b>	N:17 16,2±10,1		N:6 16,9±8,8	
<b>Riesgo (según CF)</b> N: 26	Bajo	69,23%	Bajo	65,38%
	Intermedio	23,07%	Intermedio	26,92%
	Alto	7,69%	Alto	7,69%

N\*: número de pacientes; \*\*: escala de disnea modificada Borg<sup>7</sup>.

Al comparar la distancia recorrida en la última PM6M recogida y en la primera, se obtienen diferencias en función del sexo ( $p=0,028$ ). No se obtuvieron diferencias por el test de Chi-cuadrado en función del grupo de edad, grupo de fármacos y diagnóstico. La variación de los parámetros medidos en el primer y último registro se expresa en la tabla 2.

El tratamiento específico fue monoterapia en 21 pacientes (77,8%), biterapia en dos (7,4%) y triterapia en cuatro (14,8%). Los datos de cada fármaco en monoterapia se presentan en la tabla 3.

Las características de la bi y triterapia se muestran en la tabla 4.

Las indicaciones de la ficha técnica (FT) se cumplieron en el 88,9% de los pacientes. En cuanto a la seguridad de estos fármacos, sólo cuatro pacientes (14,8%) sufrieron algún efecto adverso. Dos (7,4%) presentaron rubefacción y cefalea con tadalafilo, uno (3,7%) rubefacción, cefalea, obstrucción nasal y dolor en extremidad inferior con selexipag y otro (3,7%) náuseas con selexipag. La gravedad de los efectos adversos fue leve, y se resolvieron al reducir la dosis. Ninguno de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento.

## DISCUSIÓN

El grupo de HAP mayoritario en la población española es el grupo 1, siendo el subtipo HAPi el 30% y HAP asociada a co-

nectivopatías el más frecuente de HAP asociado a una enfermedad<sup>5</sup>. La prevalencia de HAP en el grupo 3 aumenta con la fibrosis pulmonar y el enfisema siendo mayor a un 50% en EPOC avanzado<sup>6,7</sup>. Según el registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP) el grupo 4 supone un 15% de los pacientes<sup>8</sup>.

En el REHAP es mayoritario el grupo de cardiopatía congénita seguido de enfermedades del tejido conectivo (17,5% y 16% respectivamente) y un 12,3% otras causas como VIH e hipertensión portal. En un estudio realizado en 2007 el subtipo más frecuente fue grupo 2 (78,7% de los pacientes con cardiopatía izquierda), seguido de grupo 3 (enfermedades pulmonares 9,7%), grupo 1 sólo un 4,2% y grupo 4 un 0,6% (14). Sin embargo, en un estudio del Miguel Servet el tipo mayoritario fue la HAPi (37,1%), seguido del HTEPC (31,4%) y la HAP asociada a conectivopatía un 22,9%<sup>4</sup>.

Comparándolo con nuestro estudio, el subgrupo mayoritario fue el asociado al tejido conectivo (44,4%), muy por encima de la prevalencia de los estudios anteriores. Esto es debido a que los pacientes con cardiopatías se derivan a otros hospitales de referencia. Los segundos tipos más frecuentes fueron HTEPC y asociada a mecanismos desconocidos (14,8% cada una), seguida de HAP asociada a cardiopatía congénita (11,1%). HAPi y HAP secundaria a enfermedad pulmonar el 7,4%, muy por debajo del porcentaje obtenido en los anteriores estudios.

**Tabla 2. Variación de los parámetros clínicos registrados al diagnóstico y el final del estudio**

Parámetros medidos		Media variación (inicio-final)
<b>Capacidad funcional (CF)</b>	N* total: 27	CF 1 +4%
		CF 2 -8%
		CF 3 0
		CF 4 +4%
<b>proBNP (pg/mL)</b>	N:12	-133,67±812,49
<b>PAPm (mmHg)</b>	N:13	11,69±20,35
<b>Distancia recorrida PM6M (metros)</b>	N:11	30,25±59,05
<b>Saturación de oxígeno en sangre (%)</b>	N:14	15,36±30,09
<b>Fatiga (Borg)</b>	N:6	-0,08±0,2
<b>PM6M (% distancia recorrida/esperada)</b>	N:14	5,84%±10,08%
<b>DLCO (%)</b>	N:5	3,62±4,10
<b>TAPSE (mm)</b>	N:4	0,25±6,40
<b>Riesgo (según CF)</b>	N:26	Riesgo 0 +3,85%
		Riesgo 1 -3,85%
		Riesgo 2 0

N\*: número de pacientes.

**Tabla 3. Tratamiento farmacológico específico en monoterapia de los pacientes de hipertensión arterial pulmonar**

Fármaco	Posición del tratamiento	Número pacientes	Media de duración (meses)	Grado de recomendación/ nivel de evidencia según normativa	Porcentaje de adherencia según TPM (Tasa de posesión de mediación)	Total pacientes
<b>Sildenafil</b>	1ª línea	8	197,97±69,04	Ia 12 pacientes	87,14%±15,63%	12
	2ª línea	3				
	3ª línea	1				
<b>Tadalafil</b>	1ª línea	4	63,46±75,53	Ib 6 pacientes IIb 1 paciente	97,9%±2%	7
	3ª línea	3				
<b>Bosentán</b>	1ª línea	10	77,51±58,6	Ia 12 pacientes	68,53%±24,42%	12
	2ª línea	2				
<b>Ambrisentán</b>	1ª línea	5	43,08±37,20	Ia 7 pacientes	96,44%±3,78%	7
	2ª línea	2				
<b>Selexipag</b>	4ª línea	1	54,14± 32,45	Ib 2 pacientes	84,95%±15,49%	2
	5ª línea	1				
<b>Treprostinil</b>	1ª línea	1	98,23±107,93	Ib 2 pacientes	91,08%±12,61%	2
	3ª línea	1				
<b>Riociguat</b>	1ª línea	1	55,16	Ib 1 paciente	99,6%	1

La población de nuestro estudio presentaba enfermedades concomitantes, muchas asociadas a HAP como conectivopatías (ocho pacientes), cardiopatías (seis pacientes) y enfermedades respiratorias (cuatro pacientes). Según el registro REVEAL<sup>9</sup> más de la mitad de los pacientes presentaban dos o más comorbilidades, siendo mayoritaria la hipertensión arterial (32%) al igual que en nuestro estudio (29%). El hipotiroidismo y la esclerodermia representaban el 15%; similar en cuanto a esclerodermia en nuestros pacientes (11%). Estas patologías están estrechamente relacionadas con HAP con el aumento de la presión por la mayor resistencia de los capilares pulmonares.

El diagnóstico de la HAP es fundamentalmente clínico, se efectúa en edades avanzadas y se encuentra subdiagnosticada<sup>10</sup>, no es el caso de nuestros pacientes que están diagnosticados con grupo y categoría de HAP. En nuestro estudio el servicio mayoritario es neumología, pero hay que destacar que al no ser un hospital de referencia de HAP no realizan todas las pruebas diagnósticas, aunque sí realizan seguimiento regular y control del tratamiento. En el consenso<sup>11</sup> de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica y de Cardiología, se establece un tiempo mínimo de consultas de 6 meses, se deben repetir la PM6M, analítica sanguínea, electrocardiograma, radiografía de tórax y examen físico<sup>12</sup>. Estas pruebas se realizan en la unidad de referencia, pero es necesario que haya una buena coordinación entre esta y el hospital del paciente debido a la rápida progresión de la enfermedad. En nuestro estudio el tiempo de consultas es menor a 5 meses por lo que se encuentra dentro de las recomendaciones, pero los informes del hospital de referencia no siempre están disponibles, ya que los sistemas informáticos no son interoperables.

El sexo femenino es un conocido factor de riesgo para HAP, en los registros nacionales la proporción de mujeres: hombres es próxima a 2 debido a que en HAP hereditaria el riesgo de mutación del gen es un 42% en mujeres y un 14% en hombres<sup>13</sup>. En nuestro estudio, el ratio mujeres: hombres (4,4:1) es muy superior. El 100% de los pacientes hombres de nuestro estudio recorren más metros en el último PM6M pero solo un 20% de las mujeres mejoran, lo cual alcanzó significación estadística.

En España, la edad media de aparición es próxima a los 50 años<sup>11</sup>, similar a nuestro estudio, 55 años.

En cuanto a los factores pronósticos no existe evidencia científica suficiente para establecer valores óptimos para los parámetros que definen la evolución de los pacientes con HAP<sup>14</sup>. Se conoce que el pronóstico de HAP asociada a esclerosis es 2,9 veces peor que HAPi<sup>9</sup>, similar a nuestro estudio. Los meses de evolución de enfermedad son mayores en HAPi que en HAP asociada a esclerosis, por lo que se estima mayor duración de la enfermedad, pero no que tengan mayor supervivencia, ya que no se ha medido. Uno de los parámetros pronósticos utilizados es la CF de la OMS: clases I, II se relacionan con buen pronóstico y IV mal pronóstico<sup>3,4,15,16</sup>. En un registro francés<sup>17</sup>, el 75% de los pacientes fueron diagnosticados con CF III-IV. En nuestro estudio más del 80% de los pacientes fueron diagnosticados con CF II, III, menos del 10% CF IV. Al tratarse de una enfermedad progresiva cabe esperar que la CF empeore con el paso del tiempo y de los síntomas. En el caso de nuestros pacientes no presentaron mucha variación: un paciente disminuyó CF de IV a III y otro empeoró de CF I a II.

**Tabla 4. Tratamiento farmacológico específico en combinación (biterapia o triterapia) de los pacientes del estudio para hipertensión arterial pulmonar**

	Fármacos	Número pacientes	Media de duración (meses)		Porcentaje de adherencia según TPM (Tasa de posesión de mediación)	
<b>Biterapia</b>	<b>Tadalafilo + Ambrisentán</b>	2	7±3,2		98,25%	
<b>Triterapia</b>	<b>Ambrisentán + Selexipag + Treprostinil</b>	1	77,1	58,8±71,9	71,7%	87,7%
	<b>Tadalafilo + Bosentán + Treprostinil</b>	2	87 [165,5-8,5]		91,6% [85%-98,1%]	
	<b>Tadalafilo + Macitentán + Selexipag</b>	1	31,2		95,9%	

También es un factor pronóstico la PM6M: mayor a 500 m buen pronóstico y menor a 300 m mal pronóstico<sup>3,4,15,16</sup>. En el caso de nuestros pacientes la media se sitúa entre estos dos valores adecuándose a un riesgo intermedio. El TAPSE también se relaciona con el pronóstico, siendo la media de nuestra población muy similar entre el diagnóstico y el último registro, aunque menor de 2 cm por lo que se sitúa en el límite del mal pronóstico (<1,5 cm). Las concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP también se asocian a peor pronóstico si son mayores a 1.400 ng/L. La población de nuestro estudio presenta valores intermedios. Por último la PAPm se utiliza como punto de corte para definir HAP, luego todos presentan PAPm >20 mmHg.

El tratamiento para HAP se basa en recomendaciones generales y de soporte<sup>3</sup>. Los pacientes de nuestro estudio estaban en fases más avanzadas o presentaron prueba vasodilatadora negativa por lo que llevaban tratamiento específico. Las recomendaciones establecen que las CF II, III comiencen con monoterapia o combinación si no hay respuesta y los pacientes con CF IV utilicen epoprostenol en monoterapia o en combinación<sup>3</sup>.

Los fármacos más utilizados en nuestro estudio fueron sildenafil y bosentán en 12 pacientes. La mayoría en primera línea, pero también en líneas posteriores cuando no hubo respuesta clínica con otros fármacos. Ambos fármacos están indicados para CF II, III, con grado de recomendación Ia<sup>18,19</sup>.

En segundo lugar se han utilizado el tadalafilo y ambrisentán. Esto resulta lógico ya que los primeros son los fármacos que más evidencia y estudios tienen<sup>20</sup>, y al no existir estudios de comparación directa entre los fármacos del mismo grupo<sup>21</sup> se recomienda priorizar a sildenafil y bosentán en cada grupo.

Por último, los fármacos minoritarios en nuestra población fueron selexipag, treprostinil y riociguat. Son los fármacos de más reciente comercialización con indicación para HAPi y hereditaria, asociada a tejido conjuntivo y cardiopatía congénita con grado de recomendación Ib, como los pacientes de nuestro estudio. El único con indicación para HPTC<sup>22</sup> es el riociguat con grado de recomendación según la CF de Ib para CF II-III como es el caso del paciente de nuestro estudio.

Los fármacos en combinación utilizados por dos pacientes (7,4%) fueron tadalafilo y ambrisentán única combinación que ha demostrado superioridad al tratamiento en monoterapia<sup>23</sup> con una media de  $7 \pm 3,12$  meses de tratamiento. La media de duración con estos fármacos en combinación es menor a los fármacos en monoterapia, ya que a medida que los pacientes empeoran se pasa de monoterapia a bi o triterapia.

La importancia del tratamiento específico para estos pacientes radica en la disminución de la mortalidad y mejora de la sintomatología sobre todo la disnea. La eficacia en los ensayos clínicos se midió con PM6M. Al relacionar la variación de PM6M con los distintos fármacos no se obtuvieron diferencias significativas, posiblemente por el bajo tamaño muestral y la falta de datos completos de los pacientes. La variable secundaria utilizada fue PAPm. En nuestro estudio la variación de PAPm es positiva ya que la media al diagnóstico es mayor que la media del último registro. En el caso de sildenafil la disminución de la PAPm fue de hasta 5,1 mmHg para una dosis de 80 mg al día<sup>18</sup>

y bosentán disminuyó 8 mmHg<sup>19</sup>, frente a la disminución de 11 mmHg en el total de nuestros pacientes. Los valores de proBNP, saturación de oxígeno, fatiga, DLCO, metros esperados y TAPSE no presentan mejoría comparando las dos mediciones.

Por último cabe destacar que no ha habido ningún fallecido durante el estudio. Además los 27 pacientes llevan más de tres años con tratamiento específico de HAP, por lo que el pronóstico es mejor que el mostrado en estudios anteriores ya mencionados.

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se corresponde con las indicaciones aprobadas. Hay un pequeño porcentaje que no cumple estas indicaciones. Cuando la monoterapia no es efectiva se asocian los fármacos del mismo o distinto grupo o se cambia de grupo, siendo el caso de los pacientes con HAP asociada a tejido conectivo que solo tiene indicación el ambrisentán, y nuestros pacientes llevan otros tratamientos.

Es importante medir la adherencia de estos pacientes ya que en muchos casos la posología y el número de medicamentos complican la toma correcta de los mismos. Los pacientes de nuestro estudio muestran adherencias elevadas, siendo la más baja alrededor del 69% con bosentán. El único método utilizado para medir las adherencias es la TPM, sería necesario realizar cuestionarios de adherencia para completar el estudio. Además dado que son pacientes con una enfermedad crónica es necesario reforzar la adherencia, mantener la motivación del paciente y el compromiso del paciente con su tratamiento por su beneficio en cuanto a supervivencia y mejoría de síntomas.

Todos los efectos adversos presentados estaban descritos en FT. En el caso de tadalafilo la rubefacción y cefalea está descrita como efecto adverso frecuente<sup>23</sup> y con selexipag se encontraban descritos como muy frecuentes tanto la cefalea, rubefacción y dolor de extremidades<sup>24</sup>. Al ser de grado leve se resolvieron con la disminución de dosis y no tuvieron que suspender el tratamiento.

## CONCLUSIONES

- Las variables de efectividad no muestran mejoría significativa estadísticamente, debido al bajo tamaño muestral. Si se tiene en cuenta el periodo de tratamiento de los pacientes, estos presentan esperanzas de vida mayores a tres años desde el inicio del tratamiento específico.

- Los efectos adversos encontrados han sido escasos y leves, por lo que se puede concluir que son fármacos seguros que se pueden manejar por los servicios encargados de estos pacientes sin tener que suspender el fármaco.

- La adherencia de los pacientes a su tratamiento es elevada, aunque se deben realizar cuestionarios específicos, validados y de forma frecuente.

## LIMITACIONES

El estudio presenta una serie de limitaciones que hay que tener en cuenta como el pequeño tamaño muestral. El sesgo de infraregistro, ya que la historia clínica no está diseñada para recoger los datos específicos de esta patología. Además, al no ser un centro de referencia de tratamiento de HAP no constan todos los datos e informes necesarios.

*Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.*

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and non invasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.
2. Galìè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
3. J. Albert Barberà, Antonio Román, Miguel Ángel Gómez-Sánchez, Isabel Blanco, Remedios Otero, Raquel López-Reyes, Isabel Otero, Gregorio Pérez-Peña, Ernest Sala, Pilar Escribano, Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. 2018;205-215. PMID: 29472044 DOI: 10.1016/j.arbres.2017.11.014
4. García Sáez S, Bello Dronza S. Características de los pacientes en el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP). Valoración de creación de una unidad de HTP. Trabajo de fin de master de residente de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet; 2012.
5. Alonso-González R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruiz JM, Gonzalez IO, Cubero JS, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: an insight from the REHAP National Registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:717-23.
6. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 Suppl: S85-96.
7. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
8. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA, Román A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Supl 3:58.
9. Registro REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management). Elliot CG y cols. *Chest* 2007; 631S.
10. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-6.
11. Sánchez Gómez J, Tabernero Huguet E. Hipertensión arterial pulmonar. 2008.
12. Barrios Garrido-Lestache E, Gómez Sánchez M. Devenir histórico de la hipertensión pulmonar con mención especial a España. 39th ed. *Avances en hipertensión pulmonar*. 2019. p. 1-17.
13. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):170-84.
14. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:386-91.
15. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940-6.
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.
17. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.
18. Revatio®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_es.pdf) [Acceso octubre de 2020].
19. Tracleer®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_PProduct/Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_PProduct/Information/human/000401/WC500041597.pdf) [Acceso octubre de 2020].
20. Albert Barberà J, Blanco I, Callejas Rubio JL, Escribano Subías P, Fonollosa Pla V, García Hernández FJ, García Orta R, Guerra Ramos FJ, Guillén-Del Castillo A, Martínez Santos P, Moreno Escobar E, Ortega Centeno N, Ríos Blanco JJ, Santos Luna F, Simeón-Aznar CP. Protocolos. Nuevos retos en hipertensión pulmonar. Coordinador Ortega Centeno N, Sociedad Española de Medicina Interna. 2019;1-136. B-5473-2019.
21. Informe de Posicionamiento Terapéutico pt-macitentan (Opsumit®) Fecha de publicación: 23/julio/2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-macitentan-opsumit.pdf?x42633> [Acceso octubre 2020].
22. Adempas® Ficha técnica autorizada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113907013/FT\\_113907013.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113907013/FT_113907013.pdf) [Acceso octubre 2020].
23. Tadalafilo Ficha técnica autorizada. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81950/FT\\_81950.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81950/FT_81950.pdf) [Acceso octubre de 2020].
24. Ficha técnica de Upravil® (selexipag). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product/Information/human/003774/WC500207173.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product/Information/human/003774/WC500207173.pdf) [Acceso octubre 2020].



# Disminución de errores de medicación Look-Alike Sound-Alike, mediante la implementación de estrategias preventivas en una clínica de III nivel Barranquilla-Colombia

CASTRO-BOLÍVAR JF<sup>1,2</sup>, ARROYO-MONTERROZA DA<sup>1,2</sup>, BARROSO-AGUAS SP<sup>1,2</sup>, NUÑEZ-MOLINA JH<sup>1,2</sup>, GAMARRA-RAMOS CE<sup>1,2</sup>

1 Universidad del Atlántico. Facultad de Química y Farmacia. Programa de Farmacia. Barranquilla (Colombia)

2 Grupo de Investigación en Farmacia Asistencial y Farmacología (GIFAF)

Fecha de recepción: 31/05/2021 - Fecha de aceptación: 22/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100013>

## RESUMEN

Los medicamentos *Look-Alike and Sound-Alike* (LASA) son frecuentemente causantes de errores de medicación en el proceso de dispensación, con importantes repercusiones desde el punto de vista humano, asistencial y económico. Objetivo: Determinar la disminución de tasa de estos errores de medicación LASA, posterior a la implementación de estrategias de prevención en una clínica de tercer nivel en Barranquilla, Colombia.

Método: La investigación fue de tipo experimental, prospectivo; el periodo de estudio fue de 3 meses (enero-marzo 2021); el criterio de inclusión para el estudio fueron los medicamentos del listado básico de medicamentos LASA y los errores de medicación ocasionados por estos. Se implementaron estrategias de prevención de errores tipo LASA, se cuantificó y comparó los errores de medicación presentados antes y después de la implementación de las estrategias.

Resultados: En la etapa de pre-implementación de las estrategias se dispensaron 24.300 medicamentos, entre los cuales se presentaron 80 (0,33%) errores de medicación por medicamentos LASA. En la etapa de post-implementación se dispensaron 23.760 medicamentos, y se presentaron 48 (0,20%) errores de medicación por medicamentos LASA, evidenciando una reducción significativa (P-valor: 0,0366314; IC: 95%). Los medicamentos con mismo principio activo y diferente concentración fueron los de mayor incidencia de errores de medicación en el Servicio Farmacéutico, con 37 errores en la etapa de pre-implementación y 19 errores en la etapa de post-implementación.

Conclusión: La reducción de la tasa de errores de medicación fue del 40% al implementar las estrategias propuestas, lo que demuestra su efectividad y su potencial para ofrecer una atención más segura y de mayor calidad a los pacientes, a bajo costo.

Palabras clave: **Servicio Farmacéutico, hospital, medicamentos detrás del mostrador, errores de medicación, seguridad del paciente.**

## *Decrease in Look-Alike Sound-Alike, medication errors through the implementation of preventive strategies in a third level clinic from Barranquilla-Colombia*

### SUMMARY

Look-Alike and Sound-Alike (LASA) drugs are frequently the cause of medication errors in the dispensing process, with important repercussions from the human, healthcare and economic point of view. Objective: To determine the decrease in the rate of these LASA medication errors, after the implementation of prevention strategies in a third-level clinic in Barranquilla, Colombia.

Method: The research was experimental, prospective; the study period was 3

months (January-March 2021); the inclusion criteria for the study were drugs from the clinic's basic list of drugs that were LASA and the medication errors caused by these. LASA error prevention strategies were implemented; the medication errors presented before and after the implementation of the strategies were quantified and compared.

Results: In the pre-implementación stage of the strategies, 24,300 medications were dispensed, among which there were 80 (0.33%) medication errors due

to LASA medications. In the post-implementación stage, 23,760 medications were dispensed, and 48 (0.20%) medication errors occurred due to LASA medications, showing a significant reduction (P-valor: 0.0366314; IC: 95%). Medicines with the same active ingredient and different concentrations were those with the highest incidence of medication errors in the Pharmaceutical Service, with 37 errors in the pre-implementación stage and 19 errors in the post-implementación stage. Conclusion: The reduction in the rate of medication errors was 40% after implementing the proposed strategies, which demonstrates their effectiveness and their potential to offer a safer and higher quality care to patients, at low cost.

Key words: **Pharmacy Service, hospital, behind-the-counter drugs, medication errors, patient safety.**

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos con similitud fonética, ortográfica o de envasado, conocidos como medicamentos LASA (del inglés Look-Alike & Sound-Alike), son los que más contribuyen a la aparición de errores de medicación (EM)<sup>1</sup>. Los EM y sus consecuencias negativas constituyen en la actualidad un grave problema de salud pública, con importantes repercusiones desde el punto de vista humano, asistencial y económico; ocasionando más de 7.000 muertes anuales en Estados Unidos<sup>2</sup>, y aproximadamente 1,8% de los pacientes hospitalizados sufre durante su estancia hospitalaria acontecimientos adversos motivados por EM, además, cada acontecimiento adverso causado por un EM alarga la estancia de los pacientes en aproximadamente 4,6 días, incrementando el coste del ingreso en 4.865 dólares<sup>3</sup>. Así mismo, la Sociedad Colombiana de Anestesia y Reanimación, observó que el 5,2% (49/947) de los casos se podía definir como EM, e identificó el factor humano como la causa de mayor frecuencia. De estos, 28 fueron EM con daño, 17 mortales, 11 sin daño y 9 potenciales<sup>4</sup>.

Por otra parte, en un estudio realizado en Estados Unidos por Basco *et al.*<sup>5</sup> se determinó el grado de daño potencial asociado a errores específicos de sustitución de fármacos LASA en pacientes pediátricos que podría ocurrir si un paciente recibiera el medicamento administrado por error, y el grado de daño potencial que podría ocurrir por no recibir el medicamento previsto. Identificando que estos medicamentos representan un alto riesgo potencial de daño para los niños, y resaltando la necesidad de priorizar los errores pediátricos de LASA que se pueden detectar de forma prospectiva en farmacias para pacientes ambulatorios.

De igual importancia, Abdulrahman *et al.*<sup>6</sup> se encontraron que de 41 hospitales de Sudán, solo el 2% tenía una lista de medicamentos LASA y el 5% tenía una lista de abreviaturas propensas a errores. E identificaron la necesidad de implementar prácticas de seguridad de los medicamentos para garantizar la seguridad del paciente.

Los EM asociados al manejo inadecuado de medicamentos LASA son prevenibles<sup>7</sup>. Sin embargo, ocurre una alta incidencia de EM y una ausencia de procedimientos o prácticas de mejora que funcionen como barreras que eviten la ocurrencia de EM producto de la similitud fonética ortográfica, de envasado y etiquetado. Por tanto, es pertinente su implementación en el Servicio Farmacéutico, para mejorar la seguridad del paciente y generar una mayor confianza por parte de estos hacia los profesionales de la salud.

Por consiguiente, en este estudio se planteó el objetivo de determinar la disminución de la tasa de errores de medicación LASA posterior a la implementación de estrategias preventivas en el Servicio Farmacéutico de una clínica de tercer nivel de Barranquilla, Colombia.

## MÉTODOS

La investigación fue de tipo experimental, prospectivo. El periodo de estudio fue de 3 meses (enero-marzo 2021). Como criterios de inclusión de los medicamentos se tuvo en cuenta los medicamentos del listado básico de medicamentos de la clínica y los LASA, según la búsqueda realizada en fuentes confiables, así mismo los EM cuantificados fueron solo aquellos causados por medicamentos LASA.

La metodología del estudio se realizó en 2 (dos) fases, una previa y otra posterior a la implementación de las estrategias de prevención. Los pasos de la metodología se muestran en el diagrama de flujo de la figura 1.

Para marcar los medicamentos se utilizaron etiquetas de 3,2 x 2,5 cm diseñadas en el programa Quick Draw, impresas en papel de transferencia térmica y en impresora zebra S4M. Para etiquetar las vitrinas, tableteros, estanterías y gabinetes donde se almacenaban los medicamentos LASA, se usaron etiquetas de 10 x 5 cm. Los medicamentos que presentaban similitud en su apariencia y estaban almacenados muy cerca uno del otro, se ubicaron separadamente, y se recomendó adquirir de otro laboratorio una de las dos especialidades en aquellos casos donde no fuese posible cambiar la ubicación. En el proceso de dispensación para detectar los EM con los medicamentos LASA se utilizaron técnicas de doble chequeo y los EM fueron registrados día a día.

Finalmente, se midió el porcentaje de errores de medicación antes y después de la implementación del proyecto por medio del indicador:

$$\frac{\text{Número de EM observados}}{\text{Número de prescripciones totales}} \times 100,$$

con un estándar <1%.

Los listados de medicamentos LASA se muestran en el anexo I; el formato de notificación institucional de EM tipo LASA se muestra en el anexo II; el instructivo para la notificación de errores de medicación producidos por LASA se muestra en el anexo III y la prueba de conocimiento posterior a la capacitación en el anexo IV.

## Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadístico y un análisis de regresión con el programa estadístico STATGRAPHIC® Centurión XVIII. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y posteriormente el test U de Mann-Whitney. En el análisis de los datos se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Etapas pre-implementación de estrategias preventivas

#### Cuantificación de medicamentos LASA:

Los resultados de la cuantificación de medicamentos LASA en la clínica de tercer nivel se muestran en la tabla 1.

#### Cuantificación de errores de medicación LASA:

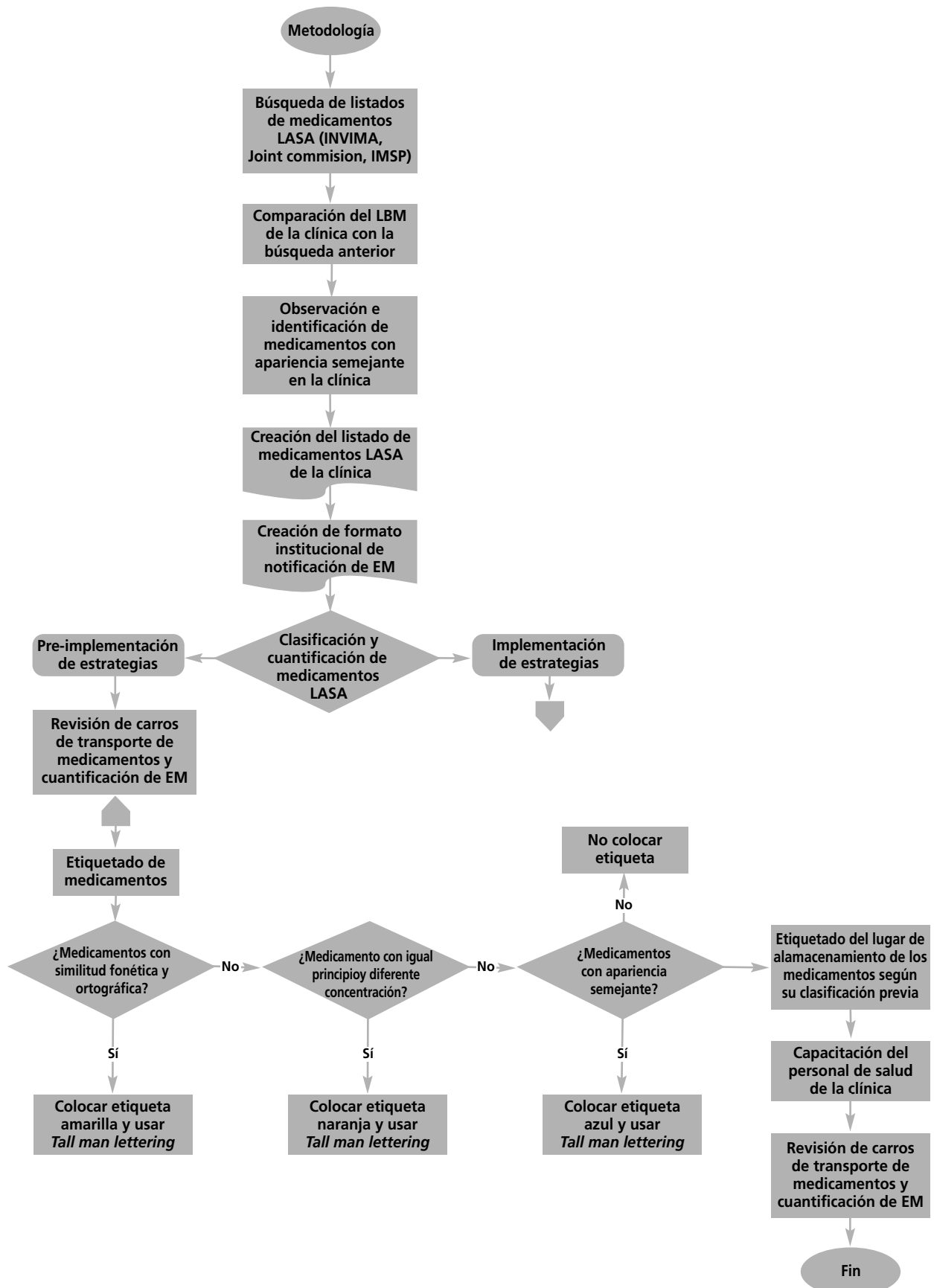
Durante un periodo de un mes, se evaluaron 150 carros de medicación y se revisaron 2.700 órdenes médicas con un total de 24.300 medicamentos dispensados. Se encontró que el número de EM causados por LASA fue 80, indicando una tasa de EM del 0,33%. De los 22 pares de medicamentos que generaron los errores de medicación, atorvastatina 20 mg - atorvastatina 40 mg la pareja que causó más errores de medicación. La cantidad de EM, en la etapa de pre-implementación, en función a la clasificación de LASA se muestra en la tabla 2.

### Etapas post-implementación de estrategias preventivas

#### Capacitación:

El total de profesionales de la salud laborando en la clínica de tercer nivel eran de 230 (100%), de los cuales 207 (90%) recibieron la capacitación sobre medicamentos LASA, las estrategias implementadas y el formato de notificación. Para ello se formaron grupos de 3 ó 4 personas, con una duración de 12 minutos por grupo. Al final de la capacitación proporcionaron respuestas satisfactorias en la prueba de conocimiento posterior a la capacitación con un promedio de 4,5 en una escala de 5,0.

**Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología del estudio**



LASA: medicamento *Look-Alike and Sound-Alike*; INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos; IMSP: Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos; LBM: listado básico de medicamentos; EM: error de medicación. Fuente: elaboración propia.



### Cuantificación de errores de medicación LASA:

Durante un periodo de un mes, se evaluaron 150 carros de medicación y se revisaron 2.970 órdenes médicas con un total de 23.760 medicamentos dispensados. Se encontró que el número de EM causados por LASA fue 48 indicando una tasa de EM del 0,20%, lo que significa que hubo una reducción de la tasa de EM del 40% después de implementar las medidas preventivas. De los 18 pares de medicamentos que generaron los EM de medicación, la prednisona tableta 50 mg - prednisolona tableta 5 mg la pareja que causó más errores de medicación. La cantidad de EM, en la etapa de post-implementación, en función a la clasificación de LASA se muestra en la tabla 2.

### DISCUSIÓN

Este estudio se enfocó en la determinación de la reducción de la tasa de EM posterior a la implementación de estrategias preventivas de errores LASA en una clínica de tercer nivel en Barranquilla, Colombia. Al concluir el proyecto se encontró que en el Servicio Farmacéutico los medicamentos que más inducían a EM, correspondían a aquellos que tenían igual principio activo y diferente concentración, con 37 EM (32,72%) en la etapa de pre-implementación y 19 EM (29,69%) en la etapa de post-implementación. Este tipo de EM puede conllevar a casos de subdosificación o sobredosificación y generar, respectivamente, fallo terapéutico o toxicidad.

McCoy<sup>8</sup> en su trabajo titulado *Look-alike, Sound-alike Drugs Review: Include Look-alike Packaging as an Additional Safety Check* expone una serie de advertencias relacionadas a la función del regente farmacéutico referente a los medicamentos LASA, entre ellas se encuentran: alertas auxiliares en contenedores de almacenamiento de medicamentos; almacenamiento de medicamentos en orden no alfabético y mantener una lista accesible de medicamentos LASA. Así mismo menciona las medidas implementadas por el departamento de farmacia de Banner Good Samaritan Medical Center, tales como: mover y reorganizar los contenedores de los estantes para incluir etiquetas auxiliares de advertencia especiales con colores brillantes para identificar los medicamentos que pueden confundirse y separar los productos con empaques similares, con el fin de evitar confusión tanto en el proceso de selección como en el de reabastecimiento. Lo cual coincide con las medidas implementadas en nuestro estudio.

Simas da rocha *et al.*<sup>9</sup> en su trabajo *Interventions to Reduce Problems Related to the Readability and Comprehensibility of Drug Packages and Labels* realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de las intervenciones diseñadas para reducir los problemas de legibilidad y comprensibilidad en las etiquetas de los medicamentos. Identificaron que el uso de etiquetas de color fue importante

tanto para los profesionales sanitarios, para mejorar la seguridad en la práctica hospitalaria, como para los usuarios de medicamentos, para diferenciar los tipos de insulina; también encontraron que el aumento del tamaño de la fuente dio buenos resultados en el reconocimiento e identificación de medicamentos principalmente para la población con problemas de visión. Así mismo, en una revisión realizada por Bryan R, Aronson JK, *et al.*<sup>10</sup> se encontró que en cuatro de los seis estudios analizados en la revisión, las letras de *Tall man* aumentaron de manera estadísticamente significativa la precisión, o redujeron la tasa de error en la diferenciación de nombres de medicamentos. Estos hallazgos concuerdan con la efectividad que presentó en nuestro estudio la implementación de color y *Tall man lettering* en las etiquetas de medicamentos y sus lugares de almacenamiento. Por otra parte, encontraron que los cambios de diseño del etiquetado fueron efectivos e incluyeron resaltar información clave, como el nombre del medicamento, la indicación, la dosis y las instrucciones de uso.

Confalone Gregorián M, *et al.*<sup>7</sup> en su estudio *Detección, análisis y prevención en el uso de medicamentos con similitud fonética, ortográfica o de envasado en Argentina*, identificaron los productos medicinales comerciales y/o sus principios activos con características LASA. Allí reportaron 80 EM asociados a LASA, donde 68 (85%) correspondían a confusión entre especialidades con diferente principio activo; 52 (65%) presentaron errores por similitud fonética y ortográfica simultáneamente; de los cuales 14 (17,5%) también registraron similitud de envasado y de etiquetado; y 12 (15%) correspondían a errores por confusión entre diferentes concentraciones o formas farmacéuticas de igual principio activo. Mientras que en nuestro estudio, de 80 EM, 37 (33%) correspondía a medicamentos con igual principio activo y diferente concentración; 24 (21%) a medicamentos con diferente principio activo y apariencia similar; y 19 (17%) a similitud fonética y ortográfica. Tras la implementación de las medidas preventivas aplicadas en este estudio, los reportes arrojaron una reducción de EM asociados a LASA del 40%, con unas cifras de 19 (30%); 15 (23%); y 14 (22%) respectivamente.

El porcentaje de error de medicación cuantificado en este proyecto, no se logró comparar con más estudios, pues la metodología y los objetivos de las investigaciones que analizan errores de medicación con los medicamentos LASA son de tipo descriptivo, proporcionan una evaluación cualitativa y pocas estimaciones cuantitativas de la gravedad del problema, además de generar poca investigación de intervención que permita determinar cuantitativamente la efectividad de aplicación de estas y otras medidas preventivas de errores asociados a estos medicamentos. En consecuencia, no fue posible comparar cuantitativamente este estudio con otros.

**Tabla 1. Cuantificación de medicamentos LASA en la institución**

Grupo	Color	Categoría	Cantidad	%
LASA	Amarillo	1. Medicamentos con similitud fonética y ortográfica	64	27
	Naranja	2. Medicamentos con igual principio activo y diferente concentración	102	43
	Azul	3. Medicamentos con apariencia semejante	69	100
<b>Total</b>			235	100

Medicamentos *Look Alike & Sound Alike* (LASA); p-valor=0,010246; IC=95%. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2. Errores de medicación notificados en etapa de pre-implementación y post-implementación de estrategias de prevención**

		Pre-implementación		Post-implementación	
Grupo	Categoría	Cantidad	%	Cantidad	%
LASA	1. Mismo principio activo y diferente concentración	37	46	19	40
	2. Diferente principio activo y apariencia similar	24	30	15	31
	3. Similitud fonética y ortográfica	19	24	14	29
<b>Total</b>		<b>80</b>	100	<b>48</b>	100

Medicamentos *Look Alike & Sound Alike* (LASA); p-valor=0,0366314; IC=95%. Fuente: elaboración propia.

Por último se invita que en futuras investigaciones se implementen estrategias preventivas para EM por LASA adicionales como: modificación del proceso de extracción de medicamentos de reabastecimiento por parte de los técnicos añadiendo un control por parte del farmacéutico antes de distribuirlos a los gabinetes de dispensación automatizados; involucrar al comprador de la farmacia y a los técnicos de control de inventario, para identificar cambios en los proveedores de medicamentos o en el empaque de medicamentos que tienen el potencial de contribuir a errores<sup>8</sup>; implementar tecnología de escaneo de código de barras; almacenamiento seguro en gabinetes de dispensación automáticos (ADC); tener un comité de seguridad de medicamentos y un sistema de notificación de errores; implementar control de soluciones concentradas de electrolitos; entre otras. Enfatizando además en el reporte de casos de errores de medicación tipo LASA, el cual es un instrumento multiplicador del conocimiento disponible acerca de la problemática local que debería difundirse en todo el ámbito de salud.

### CONCLUSIONES

Gracias a la implementación de estrategias de prevención de errores de medicación tipo LASA se logró reducir la tasa de errores en un 40%. Estrategias como: capacitación al personal de salud sobre medicamentos LASA; listado de estos medicamentos en la institución, etiquetar medicamentos LASA y sus lugares de almacenamiento con etiquetas adhesivas de colores y uso de *Tall man lettering*; separación y organización espacial de medicamentos con apariencia similar; y formatos de notificación de errores tipo LASA, demostraron ser eficaces y tener potencial para ofrecer una atención más segura y de mayor calidad a los pacientes, a bajo costo.

*Aportación a la literatura científica: Este estudio evidencia que la implementación de estrategias como: capacitación del personal; etiquetado con colores brillantes, y uso de Tall man lettering en etiquetas de medicamentos LASA y en su lugar de almacenamiento, disminuyen errores de medicación mejorando la seguridad del paciente y reduciendo indirectamente los costos ocasionados por estos errores. Además pueden aplicarse a corto plazo, no implican un alto costo, ni requieren tecnología avanzada; por lo que podrían implementarse en más servicios farmacéuticos de institucio-*

*nes de salud para mejorar la calidad del servicio asistencial, donde se cuenta con pocos recursos económicos a comparación de otros países.*

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

### BIBLIOGRAFÍA

- Vitolo F. medicamentos de alto riesgo [Internet]. 2012 [citado 2021 Mayo 23]. Disponible en: [http://www.nobleseguros.com/articulos\\_NOBLE/77.pdf](http://www.nobleseguros.com/articulos_NOBLE/77.pdf).
- Otero M, Martín R, Robles M, Codina C. Errores de medicación. En: Farmacia Hospitalaria Tomo I [Internet]. 3a ed. Libros Digitales - Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002 [citado 2021 Mayo 23]. p. 713-47. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fttomo1/cap214.pdf>.
- Otero M. Curso de formación continuada en farmacoterapia de la S.E.F.H [Internet]. Vol. IV. Madrid: Arán ediciones; 2007 [citado 2021 Mayo 23]. 111-151 p. Disponible en: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/Módulo\\_Gestión\\_riesgos\\_Medicamentos.pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/Módulo_Gestión_riesgos_Medicamentos.pdf).
- INVIMA. Boletín 19 de farmacovigilancia: la seguridad de los medicamentos desde los errores de medicación [Internet]. 2007 [citado 2021 Mayo 23]. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/boletin\\_19de2008.pdf/26d53f8e-0ef4-50dc-c5e0-9af220252046](https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/boletin_19de2008.pdf/26d53f8e-0ef4-50dc-c5e0-9af220252046).
- Basco WT, Garner SS, Ebeling M, Freeland KD, Hulsey TC, Simpson K. Evaluating the Potential Severity of Look-Alike, Sound-Alike Drug Substitution Errors in Children. *Acad Pediatr*. 2016 Mar;16(2).
- Abdulrahman SS, Mahmoud MA, Ibrahim A, Aljadhey H. An assessment of the basic medication safety practices in Khartoum State hospitals. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhp-2016-000885>
- Confalone M, Bugna L, Calle G, Fontana M, González G, Morales S, et al. Detección, análisis y prevención en el uso de medicamentos con similitud fonética, ortográfica o de envasado. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2010 Jun [citado 2021 Mayo 23];1(3):30-5. Disponible en: <http://www.rasp.msar.gov.ar/rasp/articulos/volumen3/lasa.pdf>.
- McCoy LK. Look-alike, sound-alike drugs review: include look-alike packaging as an additional safety check. *Jt Comm J Qual Patient Saf* [Internet]. 2005 [citado 2021 Mayo 23];31(1):47-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15691210/>.
- Simas da Rocha B, Garcia Moraes C, Miyake Okumura L, da Cruz F, Sirtori L, da Silva Pons E. Interventions to Reduce Problems Related to the Readability and Comprehensibility of Drug Packages and Labels [Internet]. *Journal of Patient Safety*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2020 [citado 2021 Mayo 23]. Disponible en: [https://journals.lww.com/journalpatientsafety/Full-text/9000/Interventions\\_to\\_Reduce\\_Problems\\_Related\\_to\\_the.99160.aspx](https://journals.lww.com/journalpatientsafety/Full-text/9000/Interventions_to_Reduce_Problems_Related_to_the.99160.aspx).
- Bryan R, Aronson JK, Williams AJ, Jordan S. A systematic literature review of LASA error interventions. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 Feb 1 [citado 2021 Mayo 23];87(2):336-51. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14644?src=getfttr>.



**Anexo I**  
**Listado de medicamentos LASA con similitud fonética y ortográfica**

<b>No.</b>	<b>Descripción de medicamentos con similitud fonética</b>	<b>Tall man lettering usado en la etiqueta</b>
1	Alopurinol tableta x 100 mg - haloperidol tableta x 5 mg	alo <b>PURIN</b> ol - halo <b>PERID</b> ol
2	Alopurinol tableta x 300 mg - haloperidol tableta x 10 mg	alo <b>PURIN</b> ol - halo <b>PERID</b> ol
3	Azatioprina tableta x 50 mg - azitromicina tableta x 500 mg	aza <b>TIO</b> prina - azi <b>TRO</b> micina
4	Clindamicina 300 mg cápsula - claritromicina 500 mg tableta	<b>CLINDA</b> micina - <b>CLARITRO</b> micina
5	Clonazepam tableta x 0.5 mg - clobazam tableta x 10 mg	<b>CLON</b> azepam - <b>CLOB</b> azam
6	Clonazepam tableta x 2 mg - clobazam tableta x 20 mg	<b>CLON</b> azepam - <b>CLOB</b> azam
7	Clonidina tableta x 150 mcg - cloroquina tableta x 250 mg	clo <b>NID</b> ina - clo <b>ROQU</b> ina
8	Dicloxacilina cápsula x 500 mg - doxiciclina tableta x 100 mg	d <b>ICLOXAC</b> ilina - d <b>OXICICL</b> ina
9	Dicloxacilina cápsula x 100 mg - doxiciclina tableta x 100 mg	d <b>ICLOXAC</b> ilina - d <b>OXICICL</b> ina
10	Dimenhidrinato tableta x 50 mg - difenhidramina cápsula x 50 mg	di <b>MENHI</b> drinato - di <b>FENHI</b> dramina
11	Esomeprazol tableta x 40 mg - omeprazol cápsula x 20 mg	<b>ESome</b> prazol - <b>Ome</b> prazol
12	Flunarizina 10 mg tableta - fluoxetina 20 mg tableta	flu <b>NARIZ</b> ina - flu <b>OXET</b> ina
13	Ketoconazol tableta x 200 mg - ketotifeno tableta x 1 mg	keto <b>CONAZOL</b> - keto <b>TIFENO</b>
14	Lamivudina 150 mg tableta - lamotrigina 100 mg tableta	lami <b>VUD</b> ina - lamo <b>TRIG</b> ina
15	Loratadina tableta x 10 mg - lovastatina tableta x 20 mg	lo <b>RA</b> tadina - lo <b>VAS</b> tatina
16	Metimazol tableta x 5 mg - metronidazol tableta x 500 mg	met <b>IMAZ</b> ol - metron <b>IDA</b> zol
17	Metocarbamol tableta x 750 mg - metoprolol tableta x 50 mg	meto <b>CARBAM</b> ol - meto <b>PROLO</b> l
18	Metocarbamol tableta x 750 mg - metoprolol tableta x 100 mg	meto <b>CARBAM</b> ol - meto <b>PROLO</b> l
19	Nifedipino cápsula x 30 mg - nimodipino tableta x 30 mg	<b>NIFE</b> dipino - <b>NIMO</b> dipino
20	Olanzapina 10 mg tableta - quetiapina 25 mg comprimido	<b>OLAN</b> zapina - <b>QUET</b> iapina
21	Prednisona tableta x 50 mg - prednisolona tableta x 5 mg	predni <b>SONA</b> - predni <b>SOLO</b> NA
22	Rifampicina cápsula x 300 mg - rifaximina cápsula x 200 mg	rif <b>AMPIC</b> ina - rif <b>AXIM</b> ina
23	Aminofilina ampolla 240 mg/10 ml - amiodarona ampolla 150 mg/3 ml	ami <b>NOFIL</b> ina - amio <b>DARO</b> na
24	Betametasona ampolla 4 mg/1 ml - dexametasona ampolla 4 mg/ml	<b>BETA</b> metasona - <b>DEXA</b> metasona
25	Betametasona ampolla 8 mg/2 ml - dexametasona ampolla 8 mg/2 ml	<b>BETA</b> metasona - <b>DEXA</b> metasona
26	Dobutamina ampolla 250 mg/5 ml - dopamina ampolla 200 mg/5 ml	<b>DOBUT</b> amina - <b>DOP</b> amina
27	Epinefrina ampolla 1 mg/ml - etilefrina ampolla 10 mg/ml	<b>EPINE</b> frina - <b>ETILE</b> frina
28	Oxcarbazepina suspensión al 6% - carbamazepina suspensión al 2%	<b>OX</b> carbazepina - car <b>BAM</b> azepina
29	Cefalotina vial 1 g - cefradina vial 1 g	cefa <b>LOT</b> ina - cef <b>RAD</b> ina
30	Cefazolina vial 1 g - cefalotina vial 1 g	cefa <b>ZOL</b> ina - cefa <b>LOT</b> ina
31	Ceftazidima vial 1 g - cefotaxima vial 1 g	cef <b>TAZI</b> dima - cef <b>OTAX</b> ima
32	Ceftriaxona vial 1 g - ceftazidima vial 1 g	cef <b>TRIA</b> Xona - cef <b>TAZI</b> dima
33	Doxorubicina vial 50 mg - idarubicina vial 10 mg	<b>DOXO</b> rubicina - <b>IDA</b> rubicina
34	Vinblastina vial 10 mg - vincristina vial 1 mg	vin <b>BLAS</b> tina - vin <b>CRIS</b> tina

Fuente: elaboración propia.

**Anexo I**  
**Listado de medicamentos LASA mismo principio activo y diferente concentración**

No.	Medicamento y concentración (A)	Medicamento y concentración (B)
1	Alopurinol tableta x 100 mg	Alopurinol tableta x 300 mg
2	Alprazolam tableta x 0.25 mg	Alprazolam tableta x 0.5 mg
3	Atorvastarina tableta x 20 mg	Atorvastarina tableta x 40 mg
4	Bicalutamida tableta x 50 mg	Bicalutamida tableta x 150 mg
5	Captopril tableta x 25 mg	Captopril tableta x 50 mg
6	Carvedilol tableta x 12.5 mg	Carvedilol tableta x 6.25 mg
7	Clonazepam tableta x 0.5 mg	Clonazepam tableta x 2 mg
8	Clozapina tableta x 25 mg	Clozapina tableta x 100 mg
9	Dinitrato de Isosorbide tableta 10 mg	Dinitrato de Isosorbide tableta 5 mg
10	Enalapril maleato tableta x 20 mg	Enalapril maleato tableta x 5 mg
11	Espironolactona tableta x 100 mg	Espironolactona tableta x 25 mg
12	Levomepromazina 100 mg	Levomepromazina 25 mg
13	Levotiroxina sódica tableta 100 mcg	Levotiroxina sódica tableta 50 mcg
14	Metoprolol tableta x 50 mg	Metoprolol tableta x 100 mg
15	Propranolol tableta x 80 mg	Propranolol tableta x 40 mg
16	Ranitidina tableta x 300 mg	Ranitidina tableta x 150 mg
17	Risperidona tableta x 1 mg cajon esteril	Risperidona tableta x 3 mg esteril
18	Teofilina cápsula x 300 mg	Teofilina cápsula x 125 mg
19	Trimetoprim + Sulfametoxazol tableta x 80 mg/400 mg	Trimetoprim + Sulfametoxazol tableta x 160 mg/800 mg
20	Verapamilo clorhidrato tableta x 120 mg	Verapamilo clorhidrato tableta x 80 mg
21	Alprostadil 10 mcg	Alprostadil 20 mcg
22	Aminoácidos esenciales adulto al 10% x 500 mL	Aminoácidos esenciales adulto al 20% x 100 mL
23	Betametasona 4 mg/mL	Betametasona 8mg/2ML
24	Dexametasona 4 mg/mL	Dexametasona 8mg/2mL
25	Dextrosa en agua destilada al 10% x 500 mL	Dextrosa en agua destilada al 5% x 250 mL
26	Dextrosa en agua destilada al 5% x 250 mL	Dextrosa en agua destilada al 50% x 500 mL
27	Dipirona 1g/2mL	Dipirona 2.5g/5mL
28	Dianeal con dextrosa al 1.5% x 2000 mL	Dianeal con dextrosa al 4.25% x 2000 mL
29	Enoxaparina sódica 20 mg/0.2 mL	Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 mL
30	Enoxaparina sódica 60 mg/0.6 mL	Enoxaparina sódica 80 mg/0.8 mL
31	Fenobarbital 200 mg/mL	Fenobarbital 40 mg/mL
32	Gentamicina 40 mg/mL	Gentamicina 80 mg/2mL
33	Gentamicina 80 mg/2mL	Gentamicina 160 mg/2mL
34	Insulina aspartato 100 UI	Insulina detemir 100 UI
35	Insulina glargina 100 UI	Insulina glulisina 100UI
36	Insulina Zinc cristalina 100 UI	Insulina zinc NPH 100 UI
37	Iopamidol 300 mg/mL	Iopamidol 370 mg/mL
38	Iopromida 300 mg/mL	Iopromida 370 mg/mL
39	Lidocaína clorhidrato al 1%	Lidocaína clorhidrato al 2%
40	Metotrexato 50 mg/2 mL	Metotrexato 500 mg/5mL
41	Paclitaxel 30 mg/ 5mL	paclitaxel 300 mg/50mL
42	Tramadol 50 mg/mL	Tramadol 100 mg/2mL
43	Caspofungina 50 mg	Caspofungina 70 mg
44	Ciclofosfamida 500 mg	Ciclofosfamida 500 mg
45	Penicilina G sódica x 1.000000 UI	Penicilina G sódica x 5.000000 UI
No.	Descripción del medicamento por formas farmacéuticas	
	<b>Crema</b>	
46	Clotrimazol 1% tópica	Clotrimazol 40 mg vaginal
	<b>Gotas</b>	
47	Oximetazolina 0.05%	Oximetazolina 0.25 mg/ML
	<b>Inhaladores</b>	
48	Bromuro de ipratropio 20 mcg	Bromuro de ipratropio 0.025%
49	Salbutamol 100 mcg	Salbutamol 5 mg
50	Beclometasona dipropionato solución para inhalación 250 mcg	Beclometasona dipropionato solución para inhalación 50 mcg
	<b>Otros productos del aparato respiratorio</b>	
51	Surfactante pulmonar 120 mg	Surfactante pulmonar 240 mg
	<b>Antihistamínico</b>	
52	Difenhidramina clorhidrato 12.5 mg/ML	Difenhidramina clorhidrato 0.250g/100mL

Fuente: elaboración propia.

Disminución de errores de medicación Look-Alike Sound-Alike, mediante la implementación de estrategias preventivas en una clínica [...]

**Anexo I**  
**Listado de medicamentos LASA con diferente principio activo y apariencia similar**

No.	Medicamento y presentación (A)	Medicamento y presentación (B)
1	Dipirona 1g/2mL	Dexametasona 8 mg/2 mL
2	Carbonato de calcio	Calcio + vitamina D
3	Dipirona 1g/2mL ampolla	Epinefrina 1 mg/1mL ampolla
4	Meperidina 100 mg/2MI	Diazepam 10 mg/2mL
5	Metoclopramida 10 mg/2mL	Furosemida 20 mg/2MI ampolla

Fuente: elaboración propia.

**Anexo II**  
**Formato de notificación institucional de EM tipo LASA**

<b>Formato de notificación de errores de medicación ocasionados por medicamentos LASA</b>				
Los datos del medicamento # 1 corresponden al que se administró realmente o potencialmente y los del # 2 al que debería haber sido administrado				
<b>Fecha del error</b>			<b>Tipo de error</b>	
AA:	MM:	DD:	Error potencial:	Error real:
<b>Información sobre el error</b>				
<b>Causas del error</b>		<b>Etapa en que ocurrió el error</b>		
<input type="checkbox"/> Similitud fonética/ortográfica <input type="checkbox"/> Similitud del principio activo en diferente concentración <input type="checkbox"/> Similitud del envasado		<input type="checkbox"/> Prescripción <input type="checkbox"/> Administración <input type="checkbox"/> Transcripción <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Dispensación <input type="checkbox"/> Otro		
¿Se administró el medicamento equivocado al paciente? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		¿El error tuvo consecuencias para el paciente? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, el paciente precisó monitorización <input type="checkbox"/> Sí, causó daño y el paciente precisó tratamiento <input type="checkbox"/> Sí		
El error fue detectado por:      Médico <input type="checkbox"/> Aux. de farmacia <input type="checkbox"/> Enfermera <input type="checkbox"/> Químico farmacéutico <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>				
<b>Información sobre los medicamentos</b>				
Nombre genérico	<b>Medicamento # 1</b>		<b>Medicamento # 2</b>	
Concentración				
Forma farmacéutica				
<b>Relato de los hechos y medidas que usted cree que podrían haber ayudado a prevenirlo</b>				
<hr/> <hr/> <hr/>				

Fuente: elaboración propia.

### Anexo III

#### Instructivo para la notificación de errores de medicación producidos por LASA

**Fecha del error:** Fecha en la que aconteció el error: año, mes y día.

**Tipo de error:** Marcar con una X según corresponda.

**Error potencial:** Significa que al paciente no se le administró el medicamento gracias a una intervención que evitó que el error llegara al paciente.

**Error real:** Significa que al paciente sí se le administró el medicamento equivocado.

#### Información sobre el error

**Causas del error:** Marcar con una X la causa o razón aparente por la que ocurrió el error: Similitud Fonética/ortográfica, Similitud del principio activo con diferente concentración o similitud del envasado.

**Etapas del sistema en que ocurrió el error:** Marcar con una X la etapa del Sistema de utilización de los medicamentos en la que se originó el error notificado: Prescripción, Transcripción, Dispensación, Administración, Seguimiento u otro.

**En la pregunta ¿se administró el medicamento equivocado al paciente?:** Marcar con una X según corresponda.

**En la pregunta ¿el error tuvo consecuencias para el paciente?:** Marcar con una X según corresponda.

#### Información sobre los medicamentos

Colocar el nombre genérico, concentración y forma farmacéutica de los dos medicamentos implicados: el medicamento 1, corresponde al medicamento que se administró realmente (o potencialmente) y el medicamento 2 al que se debería haber administrado.

#### Relato de los hechos y medidas que usted cree que podrían haber ayudado a prevenir el error:

Describir lo que sucedió y las medidas que usted piensa que podrían evitar que el error se vuelva repetir. Ejemplo: Cambiar de ubicación la Difenhidramina ya que al estar cerca del dimenhidrinato aumenta la posibilidad de que se vuelvan a confundir por la similitud de sus nombres. Si fuera necesario más espacio, seguir escribiendo en la parte de atrás de la hoja y colocar el nombre de la persona que realizó la notificación del error.

Fuente: elaboración propia.

### Anexo IV

#### Prueba de conocimiento posterior a la capacitación

Nombre del evaluado: \_\_\_\_\_ Cargo: \_\_\_\_\_

Dependencia: \_\_\_\_\_

Nombre de la capacitación a evaluar: \_\_\_\_\_

Fecha: Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

A continuación se relacionan las preguntas tendientes a evaluar el conocimiento del personal posterior a la capacitación desarrollada:

1. Los incidentes prevenibles que pueden causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos se denominan:  
\_\_\_\_\_
2. ¿Qué son medicamentos LASA (*Look alike sound Alike*)?
3. ¿Por qué es importante identificar los medicamentos LASA y de alto riesgo?  
selecciona una respuesta:
  - a. Para etiquetar los medicamentos con similitud fonética/ortográfica y similitud en su apariencia.
  - b. Para que los profesionales de la salud no se confundan al precribir, dispensar o administrar los medicamentos.
  - c. Para minimizar los errores de medicación que se puedan presentar entre medicamentos que tengan nombres parecidos, similitud del envasado/etiquetado y para disminuir los eventos adversos.
4. ¿Qué son medicamentos de alto riesgo?
5. Para rotular los medicamentos LASA y de alto riesgo se van a utilizar etiquetas de 4 colores diferentes: amarilla, naranja, azul y roja. Una mediante líneas en qué casos se va a utilizar cada una.
 

Amarilla	Medicamentos con el mismo principio activo y diferente concentración.
Roja	Medicamentos con similitud en la apariencia (envasado/etiquetado).
Azul	Medicamentos de alto riesgo.
Naranja	Medicamentos con similitud fonética/ortográfica.

Firma del evaluador: \_\_\_\_\_ Cargo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Fuente: elaboración propia.

# Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad de Alzheimer y uso de la terapia combinada

FERNÁNDEZ RUBIO B<sup>1</sup>, SABORIDO CANSINO C<sup>2</sup>

1 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

2 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (España)

Fecha de recepción: 28/05/2021 - Fecha de aceptación: 22/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100014>

## RESUMEN

**Objetivo:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común, y se estima que alrededor de 47 millones de personas a nivel mundial sufren esta enfermedad. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina están indicados en estadios leve-moderado, pero su relevancia clínica está en entredicho y el uso de la terapia combinada no se ha establecido. El objetivo es medir la prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un Área de Gestión Sanitaria (AGS) y analizar tanto la utilidad de la biterapia como su potencial retirada.

**Metodología:** Estudio retrospectivo desarrollado por el Servicio de Farmacia de un AGS que abarca 408.788 pacientes. Los datos se recogieron utilizando diferentes plataformas electrónicas del Servicio Andaluz de Salud. Se incluyeron

todos los pacientes con prescripción activa de algún fármaco para la EA.

**Resultados:** El 0,6% de la población total del AGS tenía prescrito uno o más fármacos para la EA. Los más prescritos fueron memantina y donepezilo tanto en monoterapia como combinados. Aproximadamente un 40% de los pacientes con terapia combinada sufrieron un deterioro cognitivo desde la instauración de la doble terapia, pero los fármacos no se retiraron.

**Conclusión:** La prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en el AGS estudiada es similar a los datos de prevalencia publicados. Desde el inicio de la prescripción de la terapia combinada hasta la última consulta médica, un porcentaje relevante de pacientes sufre deterioro cognitivo, pero los fármacos no se retiran, por lo que es necesario revisar las pautas de deprescripción de estos medicamentos.

Palabras clave: **Enfermedad de Alzheimer, prevalencia, memantina, donepezilo, rivastigmina, galantamina.**

## *Prevalence of drug prescription in Alzheimer's disease and use of combination therapy*

### SUMMARY

**Objective:** Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia, and it is estimated that around 47 million people worldwide suffer this disease. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) and memantine are indicated in mild-moderate stages, but their clinical relevance is questioned and the use of the combination therapy has not been established. The objective is to evaluate the prevalence of drug prescription for AD in a Health Management Area (HMA) and to

analyze the utility of the dual therapy and its potential withdrawal.

**Methodology:** Retrospective study developed by the Pharmacy Service of an HMS that includes 408,788 patients. Data were collected using different electronic platforms of the Andalusian Health Service. All patients with an active prescription of some drug for AD were included.

**Results:** 0.6% of the total population of the HMS had prescribed one or more drugs for AD. The most prescribed were

memantine and donepezil, both in monotherapy and in combination. Approximately 40% of patients with combination therapy suffered cognitive decline since the introduction of dual therapy, but the drugs were not withdrawn.

**Conclusion:** The prevalence of drug prescription for AD in the HMS studied is similar to the published prevalence data. From the start of the combination therapy prescription until the last medical consultation, a relevant percentage of patients suffer cognitive impairment, but the drugs are not withdrawn, so it is necessary to review the deprescription guidelines.

Key words: **Alzheimer disease, prevalence, memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población envejecida<sup>1,2</sup>. A nivel mundial, se estima que 47 millones de personas están afectadas por esta enfermedad<sup>3</sup>. En España, de acuerdo con los datos presentados por la Sociedad Española de Neurología (SEN)<sup>4</sup> en el año 2019, alrededor de un 3-4% de la población de entre 75 y 79 años está diagnosticada de EA, unas cifras que aumentan hasta el 34% en mayores de 85 años. Además, cada año se diagnostican en este país aproximadamente 40.000 nuevos casos. Sin embargo, se estima que el 80% de los casos de EA que aún son leves están sin diagnosticar y que entre el 30 y el 40% de los casos totales también lo estarían.

Actualmente, los fármacos existentes en el mercado para la EA sólo consiguen enlentecer la progresión de los síntomas y no se dispone de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces para reducir su gravedad y restaurar la función cognitiva<sup>5</sup>. Así pues, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina son los únicos medicamentos sintomáticos disponibles actualmente para la cognición y el funcionamiento global en pacientes con EA. Los IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) están indicados en estadios de la enfermedad leve y moderada, aunque la relevancia clínica de estos fármacos no está claramente establecida<sup>6,7</sup>. Respecto a la memantina, está indicada en EA moderada y grave. Al igual que en el caso de los IACE, la relevancia clínica es controvertida, y el beneficio del uso de la terapia combinada no ha sido establecido<sup>8</sup>.

Cuándo iniciar la deprescripción de estos medicamentos tampoco está claro, aunque sí se ha llegado al consenso de que los tratamientos deben reevaluarse periódicamente y la retirada de medicación tiene que llevarse a cabo de forma individualizada<sup>9</sup>. Si no se observa ningún grado de beneficio durante el tratamiento, aparecen efectos adversos no tolerables o el grado de demencia alcanza o supera el valor de 6 según la Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg<sup>10</sup>, el clínico debería plantearse comenzar la retirada de los fármacos para la EA<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un Área de Gestión Sanitaria (AGS), analizar estas prescripciones tanto en monoterapia como en terapia combinada y discutir cuándo se debería iniciar su retirada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal durante el mes de marzo de 2021 de todos los pacientes con prescripciones activas de algún IACE (donepezilo, rivastigmina o galantamina) y/o memantina en un AGS de 408.788 personas.

La Base de datos unificados (BDU)<sup>®</sup> de marzo de 2021 se utilizó para obtener el número exacto de personas del AGS estratificadas por edad.

A través del programa Diraya Listados<sup>®</sup>, se recabó una relación de todos los pacientes del AGS con prescripciones activas de algún IACE y/o memantina.

Los registros se depuraron para extraer los datos demográficos de mayor interés utilizando el programa Excel<sup>®</sup>. Respecto a los pacientes con doble terapia, se obtuvieron además el número de años que llevaban con la biterapia, el tiempo transcurrido entre el inicio de la doble terapia y la

última revisión con neurología, y su estado cognitivo medido mediante la escala GDS entre ambas fechas. Para ello, se usaron los programas Diraya Prescripciones<sup>®</sup> y Diraya Estación Clínica<sup>®</sup>.

## RESULTADOS

La prevalencia de prescripción de algún fármaco para la EA en la población con edades comprendidas entre 75 y 79 años fue de un 3,8%, entre 80 y 84 años, de un 7,4%, y a partir de 85 años, de un 7,9%.

El número total de pacientes con algún fármaco para la EA prescrito fue de 2.379 (0,6% de la población total del AGS). En la tabla 1 se recogen las características demográficas de cada grupo de pacientes en función del fármaco prescrito.

El número de pacientes con algún fármaco prescrito para la EA en monoterapia fue de 2.040 (85,8% respecto al total de pacientes). El porcentaje de pacientes con donepezilo, memantina, rivastigmina y galantamina en monoterapia fue de 39,3, 35,6, 24,3 y 0,8, respectivamente.

El número de pacientes con terapia combinada (memantina y algún IACE) obtenido fue de 169 (14,2%). En la tabla 2 se recoge el porcentaje y el número de pacientes con el IACE que se combinó con memantina, las características demográficas de los pacientes y la mediana de duración de la doble terapia.

La media de años transcurridos entre el inicio de la biterapia y la última consulta con el neurólogo fue de 1,9 años (desviación estándar 1,8). Respecto al cambio que se produjo en la puntuación de la escala GDS entre ambas fechas, un 62,9% de los pacientes no sufrieron ningún cambio en la puntuación, un 32,9% incrementaron en un punto, y un 4,2% sufrieron un aumento de dos puntos en la escala GDS.

## DISCUSIÓN

La EA es la primera causa de demencia neurodegenerativa en el mundo y supone un problema sanitario de gran calibre<sup>12</sup>. La prevalencia aumenta de forma exponencial conforme la población envejece, de manera que existe una importante tendencia en los países desarrollados al incremento de esta enfermedad en gran parte de la población<sup>13</sup>.

Tal y como indican los datos publicados por la SEN en 2019, entre un 3% y un 4% de la población española con edades comprendidas entre los 75 y 79 años está diagnosticada de EA<sup>4</sup>. Este dato concuerda con el resultado de nuestro estudio (3,8%) a pesar de que la prevalencia que hemos analizado se basa en la prescripción de fármacos para la EA. Por tanto, podemos afirmar que la gran mayoría de pacientes diagnosticados de esta enfermedad al inicio son tratados tanto en monoterapia como con terapia combinada. Sin embargo, la SEN también ha publicado que la prevalencia de EA aumenta hasta el 34% en mayores de 85 años. En nuestro análisis, obtenemos que casi un 8% de los pacientes que superan esta edad están bajo tratamiento para la EA, por lo que las cifras difieren en gran medida. Este hecho se podría atribuir a que, a medida que los enfermos envejecen, la enfermedad va progresando y el deterioro cognitivo se acentúa, de manera que la utilidad de los fármacos comercializados disminuye considerablemente. Así pues, la medicación específica para la EA es retirada por su baja utilidad clínica en estadios avanzados de la enfermedad y por los potenciales efectos adversos que pueden producir<sup>14</sup>.



**Tabla 1. Número y características de los pacientes con algún IACE o memantina prescrito**

Fármaco	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Pacientes (%)	38% (n=903)	23,5% (n=558)	1% (n=23)	37,5% (n=895)
Sexo:				
- Hombre	- 35% (n=317)	- 34,8% (n=194)	- 47,8% (n=11)	- 33,6% (n=301)
- Mujer	- 65% (n=586)	- 65,2% (n=364)	- 52,2% (n=12)	- 66,4% (n=594)
Edad (años)	80 (43-98)	81 (53-98)	81 (69-95)	82 (54-96)

Respecto a los fármacos para la EA prescritos, observamos que los más utilizados son la memantina y el donepezilo (tanto en monoterapia como combinados), seguidos de la rivastigmina. La galantamina se utiliza mucho menos en comparación con el resto de IACE, a pesar de que los ensayos clínicos han demostrado que la utilidad terapéutica y el perfil de seguridad es similar en todos ellos<sup>15,16</sup>.

Tal y como podemos observar en los resultados, todos los fármacos se han prescrito más en mujeres que en hombres, probablemente porque se ha demostrado que la enfermedad es más prevalente en el sexo femenino<sup>17</sup>, y la mediana de edad de los pacientes que tienen prescrito alguno de estos medicamentos ronda los 80 años<sup>18</sup>.

En cuanto a los pacientes con terapia combinada, representan un porcentaje relevante (casi un 15%) del total de pacientes con tratamiento para la EA. A pesar de que de nuevo el porcentaje de mujeres en este grupo es bastante superior al de hombres, la mediana de edad de los pacientes con terapia combinada es inferior a la global (78 frente a 81 años). Este hecho se debe probablemente a que la terapia combinada se recomienda en pacientes que no tengan una progresión avanzada de la enfermedad, es decir, en pacientes de menor edad<sup>19-21</sup>.

Por otro lado, llama la atención el hecho de que transcurren prácticamente 2 años desde que se instaura la doble terapia hasta que un médico especialista en neurología vuelve a revisar a los pacientes. No obstante, debemos tener en cuenta que desde marzo de 2020 hasta principios de 2021, la pandemia por el virus SARS-CoV-2 impidió que la mayoría de consultas médicas de pacientes con enfermedades crónicas se pudieran realizar, por lo que sería necesario revisar ese dato en años posteriores. Finalmente, es importante resaltar que casi un 40% de los pacientes con terapia combinada sufren un progreso en su deterioro cognitivo, medido mediante la escala GDS, desde que se instaura la doble terapia. Sin embargo, la deprescripción de los fármacos no es aplicada, por lo que los pacientes pueden sufrir los potenciales efectos adversos y la falta de efectividad de la terapia combinada en estadios avanzados de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un AGS de 408.788 personas fue de un 3,8% en pacientes entre 75 y 79 años, aumentando hasta un 7,9% a partir de los 85 años. Dado que no se han encontrado datos publi-

**Tabla 2. Número y características de los pacientes con doble terapia (memantina e IACE)**

Fármaco:	
- Donepezilo	59,7% (101)
- Rivastigmina	36,7% (62)
- Galantamina	3,6% (6)
Sexo:	
- Hombre	32,5% (55)
- Mujer	67,5% (114)
Edad (años)	78 (54-96)
Duración doble terapia (años)	2,1 (0,1-11,0)

cados de prevalencia de prescripción de medicamentos, los resultados se han comparado con los últimos datos publicados por la SEN de prevalencia de la enfermedad. Los resultados concuerdan en la franja de edad entre 75 y 79 años, pero a medida que se incrementa la edad, la prevalencia de fármacos prescritos disminuye en relación al diagnóstico de la enfermedad, puesto que el déficit cognitivo se va acentuando y la eficacia de los tratamientos es inferior.

Donepezilo y memantina fueron los fármacos más prescritos, seguidos de rivastigmina y galantamina. La combinación del IACE donepezilo con memantina también fue la más utilizada dentro de la biterapia, a pesar de que no se han encontrado diferencias de eficacia ni de seguridad entre las distintas combinaciones. En nuestro estudio se ha observado que, a lo largo del tiempo que transcurre entre el inicio de la biterapia y la última consulta con neurología (aproximadamente 2 años de media), un porcentaje importante de pacientes sufre un incremento en el GDS, de manera que el deterioro cognitivo pasa a estadios más avanzados. Sin embargo, no está establecido el momento de retirada de estos tratamientos y los pacientes continúan con fármacos para la EA a pesar de que el balance beneficio-riesgo empeora con el tiempo.

*Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778-83.
2. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011 Jan; 7(1):80-93.

3. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
4. Pérez-Menéndez, A. 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. [Internet]. Departamento de prensa de la Sociedad Española de Neurología; 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>.
5. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):779-794.
6. Saxena M, Dubey R. Target Enzyme in Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(4):264-275.
7. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD009132.
8. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3): CD003154.
9. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. De-prescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust*. 2019 Mar;210(4):174-179.
10. Eisdorfer C, Cohen D, Paveza GJ, Ashford JW, Luchins DJ, Gorelick PB, et al. An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992 Feb;149(2):190-4.
11. García-García R, Calleja-Hernández MÁ. Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment in institutionalised patients with advanced dementia. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Jul 28;ejhpharm-2019-002106.
12. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018 Aug;26(4):347-357.
13. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 16;2019:9171424.
14. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, Kunik ME. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;26(2):134-147.
15. Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019 May 15;13:472.
16. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):615-31.
17. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 Oct;32(8):523-532.
18. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):459-509.
19. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):131-151.
20. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Jun. (NICE Guideline, No. 97.) 11, Cholinesterase inhibitors and memantine for dementia. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536484/>.
21. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18(5):pyu115.



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

# Reflexión ética sobre el crecimiento del uso de opioides en España: ¿está fundamentada la limitación de uso del fentanilo de liberación inmediata?

REGUERAS ESCUDERO E, LÓPEZ GUZMÁN J  
Universidad de Navarra. Pamplona (España)

Fecha de recepción: 18/08/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100015>

## RESUMEN

El entorno de adicción y mortalidad por opioides (ilegales y de prescripción) en Estados Unidos (lo que comúnmente se ha llamado la epidemia de opioides) ha puesto sobre la mesa la discusión ética sobre la idoneidad de usar o no opioides fuera de indicación, sobre todo en relación al uso del fentanilo de liberación inmediata en pacientes no-oncológicos. En el año 2018 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una advertencia en contra

de este uso, justificando esta decisión con una serie de argumentos y datos que analizamos en este artículo. Estos medicamentos tienen un papel esencial en el tratamiento del dolor irruptivo, un tipo de dolor que está presente tanto en pacientes con cáncer como en pacientes sin cáncer. Atendiendo a la advertencia regulatoria de la AEMPS, los médicos se enfrentan actualmente al dilema ético de no utilizar estos fármacos en pacientes no-oncológicos, o prescribirlos de forma off-label.

Palabras clave: **Opioides, dolor, irruptivo, fentanilo.**

## *Ethical discussion about the growing use of opioids in Spain: is it fundamented the limination of immediate release fentanyl use?*

### SUMMARY

The current environment of addiction and mortality associated to both illegal and prescription opioids in United States of America (what is commonly called the opioids epidemic) has put on the

table the ethical discussion about the use or not of opioids in off-label, especially in relation to the use of immediate release fentanyl in non-cancer patients. In 2018 the Spanish Agency of Medicines issued a warning note about the use

of those medicaments supporting this decision in some arguments and data that will be analyzed in this publication. Those drugs have an essential role in the treatment of breakthrough pain, that is present in both cancer and non-cancer patients. Considering the warning of the agency, doctors are facing the ethical dilemma of no use these drugs in no-cancer patients or prescribe them as off-label.

Key words: **Opioids, pain, breakthrough, fentanyl.**

Regueras Escudero E, López Guzmán J

## INTRODUCCIÓN

El aumento en las tasas de adicción y mortalidad por opioides (ilegales y de prescripción) en Estados Unidos (lo que comúnmente se ha llamado la epidemia de opioides) ha incentivado la discusión sobre la idoneidad de usar o no opioides fuera de indicación (uso off-label de los medicamentos). En concreto la controversia se centra en dos aspectos: el uso de opioides potentes a largo plazo en pacientes no-oncológicos; y en el uso de los opioides de liberación rápida en el tratamiento de dolor irruptivo no-oncológico.

Se admite el empleo de medicamentos opioides de forma off-label cuando no existe una alternativa aprobada por la agencia regulatoria (on-label), más adecuada para paliar un determinado dolor como, por ejemplo, el dolor irruptivo que, aunque solo está reconocido para dolor oncológico, es fisiopatológicamente similar en dolor oncológico y no-oncológico y, por tanto, los resultados de eficacia y seguridad mostrados en los estudios clínicos en pacientes con cáncer se podrían extrapolar a los pacientes que no sufren cáncer.

En el año 2018 se publicó el documento de advertencia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el uso de fentanilos de liberación inmediata fuera de indicación<sup>1</sup> donde se informaba sobre “la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata”. La tabla 1 muestra las marcas, formulaciones y características de los productos con fentanilo de liberación inmediata disponibles en España actualmente.

La AEMPS basó la advertencia sobre el uso de fentanilos de liberación inmediata fuera de indicación en los siguientes argumentos:

1- Haber detectado un aumento del uso de estos medicamentos, lo que supone un motivo de preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

2- Constatar la evolución del consumo de estos medi-

camentos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica a través de la revisión de la información<sup>3</sup> disponible, en base a datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad, los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud, y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS

3- En España (según el documento de la AEMPS) el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados. Aunque no existen datos disponibles de abuso y dependencia relacionada con el uso los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico.

**Tabla 1. Opioides de liberación inmediata aprobados en España: comparación de características y fichas técnicas**

Molécula-Marca	Vía administración	Dosis aprobadas (mcg de fentanilo)	Indicaciones aprobadas	PVL por unidad para la dosis más baja
Fentanilo- Abfentiq	Bucal (chupar)	200, 400, 600, 800, 1200, 1600,	Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos* para dolor crónico en cáncer	9,76/3
Fentanilo-Abstral	Sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800, 1200, 1600		5,88
Fentanilo-Actiq	Comprimidos transmucosa	200, 400, 600, 800, 1200, 1600		9,76/3
Fentanilo-Avaric	Sublingual	67, 133, 267, 400, 533, 800		79,2/3
Breakyl	Láminas bucales	200, 400, 600, 800		91,09/28
Effentora	Bucal	100, 200, 400, 600, 800		45,55/28

Fuente: BOT PLUS<sup>2</sup>; \*: los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son los que toman como mínimo 60 mg de morfina oral diarios, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxycodona diarios, 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

**Tabla 2. Consumo de opioides entre 2008 y 2015 en España (DDD/1.000 habitantes día) y crecimiento en el periodo 2008 a 2015**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	% crecimiento 2008 a 2015
<b>Total opioides</b>	<b>7,25</b>	<b>8,1</b>	<b>8,79</b>	<b>9,44</b>	<b>9,71</b>	<b>10,58</b>	<b>11,93</b>	<b>13,31</b>	<b>84%</b>
<b>Total otros opioides</b>	<b>4,26</b>	<b>4,85</b>	<b>5,41</b>	<b>5,9</b>	<b>6,09</b>	<b>6,63</b>	<b>7,49</b>	<b>8,74</b>	<b>105%</b>
Tapentadol hidrocloreuro				0,01	0,09	0,16	0,29	0,46	4.500%
Total tramadol	4,26	4,85	5,41	5,89	6	6,47	7,2	8,28	94%
Tramadol	2,47	2,66	2,79	2,89	2,82	2,91	3,07	2,99	21%
Tramadol, combinación	1,79	2,19	2,62	3	3,18	3,56	4,13	5,29	196%
<b>Derivados de fenipiperidina</b>	<b>1,43</b>	<b>1,57</b>	<b>1,64</b>	<b>1,75</b>	<b>1,81</b>	<b>1,96</b>	<b>2,23</b>	<b>2,33</b>	<b>63%</b>
Fentanilo	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33	63%
<b>Alcaloides naturales del opio</b>	<b>0,85</b>	<b>0,93</b>	<b>0,97</b>	<b>1,02</b>	<b>1,04</b>	<b>1,12</b>	<b>1,27</b>	<b>1,32</b>	<b>55%</b>
Codeína en combinación	0,61	0,61	0,57	0,53	0,47	0,49	0,52	0,51	-16%
Dihidrocodeína	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			<0,01		-100%
Hidromorfona hidrocloreuro	<0,01	0,05	0,09	0,11	0,11	0,09	0,08	0,06	500%
Morfina	0,15	0,15	0,16	0,16	0,17	0,18	0,2	0,21	40%
Total oxycodona	0,08	0,12	0,16	0,22	0,29	0,36	0,47	0,54	575%
Oxycodona	0,08	0,12	0,15	0,14	0,12	0,11	0,11	0,11	38%
Oxycodona, combinación			<0,01	0,08	0,17	0,25	0,36	0,43	4.200%
<b>Derivados de oripavina</b>	<b>0,66</b>	<b>0,71</b>	<b>0,75</b>	<b>0,76</b>	<b>0,77</b>	<b>0,87</b>	<b>0,94</b>	<b>0,92</b>	<b>39%</b>
Buprenorfina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92	39%
<b>Derivados de difenilpropilamina</b>	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,01</b>					<b>-100%</b>
Dextropropoxifeno hidrocloreuro	0,05	0,04	0,02	<0,01					-100%
Dextropropoxifeno napsilato	<0,01								-100%

Elaboración propia en base a los datos proporcionados por la AEMPS<sup>3</sup>.

4- Detectar que el uso de fentanilo de liberación inmediata, en dolor no oncológico, supuso, en el año 2016, la primera prescripción de fentanilo realizada en atención primaria, para más de un 40% de los pacientes, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.

En base a esta justificación la AEMPS recomendó, a los profesionales sanitarios, respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base; y valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico. En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello<sup>4,5</sup>, y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

En principio, el problema no se suscita tanto por las indicaciones aportadas por la agencia regulatoria, como por la interpretación que algunos profesionales sanitarios pueden hacer de ellas, que apelando a una determinada concepción de prudencia<sup>6</sup> dejen a algunos pacientes sin el tratamiento adecuado para paliar su dolor.

#### **ANÁLISIS DE LOS DATOS QUE SUSTENTAN LA LIMITACIÓN DE LA AEMPS A LA DISPENSACIÓN DE OPIOIDES**

Dado que, por ciertos sectores médicos, el uso de fentanilo de liberación inmediata es considerado esencial para el trata-

miento de algunos pacientes, nos parece adecuado evaluar si las razones que han motivado la advertencia de la AEMPS están justificadas. Para ello, estimamos necesario analizar los datos de consumo de opioides entre 2008 y 2015 en España por tipo de molécula y formulación, así como el crecimiento de estos durante este periodo (tabla 3, figuras 1 y 2).

Del análisis de datos proporcionados en la figura 1 y 2 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de todos los opioides fue del 105% para el periodo 2008 a 2015.
- La oxycodona total, oxycodona en combinación, el tapentadol y la hidromorfona son los opioides con mayor crecimiento de DDD/1.000 habitantes día entre 2008-2015, con crecimientos superiores al 500%.
- Tramadol en combinación creció un 196% en este periodo y el total tramadol creció un 94%.
- El crecimiento del fentanilo total (incluyendo las formulaciones en parche así como las formas de liberación inmediata) en este mismo periodo fue del 63%. Este aumento fue inferior a la media de todos los opioides (84%) e inferior al de las moléculas con mayor crecimiento.

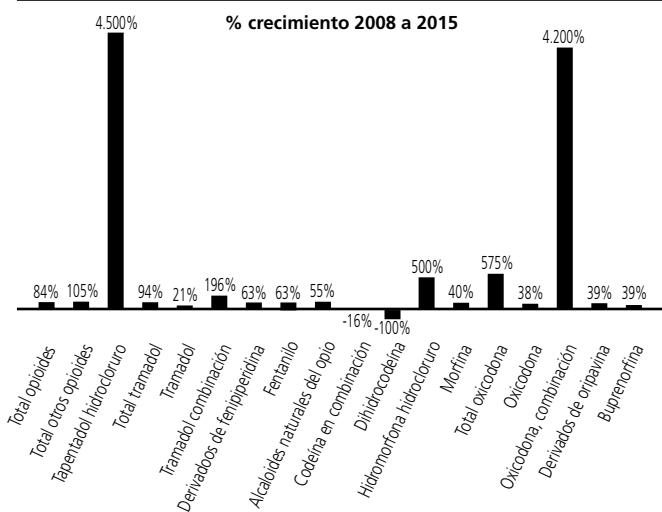
Los datos que se acaban de mostrar, de utilización de fentanilo de liberación inmediata, ponen en evidencia que la medida adoptada por la AEMPS no es adecuada si, a su vez, no se acompaña de medidas que respondan al control de las moléculas más responsables del aumento de consumo de opioides, como la oxycodona, tapentadol, hidromorfona y tramadol.

**Tabla 3. Consumo de opioides por principio activo en DDD (Dosis Diarias Definidas) por 1.000 habitantes y día entre 2010 y 2017**

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	% crecimiento 2010 a 2017
<b>N2A</b>	<b>9,94282</b>	<b>10,65081</b>	<b>10,77638</b>	<b>11,64656</b>	<b>12,97936</b>	<b>14,63094</b>	<b>16,40888</b>	<b>17,72908</b>	<b>78%</b>
<b>Otros opioides</b>	<b>5,46845</b>	<b>5,99231</b>	<b>6,15968</b>	<b>6,69301</b>	<b>7,55133</b>	<b>8,897844</b>	<b>10,43936</b>	<b>11,642828</b>	<b>113%</b>
<b>Tapentadol</b>		<b>0,03381</b>	<b>0,08986</b>	<b>0,16164</b>	<b>0,29515</b>	<b>0,47408</b>	<b>0,6429</b>	<b>0,76739</b>	<b>2.170%</b>
<b>Total tramadol</b>	<b>5,46582</b>	<b>5,9559</b>	<b>6,06754</b>	<b>6,52914</b>	<b>7,25381</b>	<b>8,421034</b>	<b>9,7936</b>	<b>10,872628</b>	<b>99%</b>
Tramadol	2,82025	2,92273	2,85219	2,93842	3,09049	3,045674	3,01843	2,89663	3%
Tramadol, combinación	2,64557	3,03317	3,21535	3,59072	4,16332	5,37536	6,77517	7,975998	201%
<i>Tramadol y paracetamol</i>	2,64557	3,03317	3,21535	3,59072	4,16332	5,37536	6,77517	7,75615	193%
<i>Tramadol y dexketoprofeno</i>								0,219848	
<b>Pentazocina</b>	<b>0,00001</b>	<b>0,00001</b>							<b>-100%</b>
<b>Petidina</b>	<b>0,00262</b>	<b>0,00259</b>	<b>0,00228</b>	<b>0,00223</b>	<b>0,00237</b>	<b>0,00273</b>	<b>0,00286</b>	<b>0,00281</b>	<b>7%</b>
<b>Derivados de fenipiperidina</b>	<b>1,66307</b>	<b>1,77224</b>	<b>1,82538</b>	<b>1,97546</b>	<b>2,24769</b>	<b>2,3762</b>	<b>2,55413</b>	<b>2,6823</b>	<b>61%</b>
<b>Fentanilo</b>	<b>1,66307</b>	<b>1,77224</b>	<b>1,82538</b>	<b>1,97546</b>	<b>2,24769</b>	<b>2,3762</b>	<b>2,55413</b>	<b>2,6823</b>	<b>61%</b>
<b>Alcaloides naturales del opio</b>	<b>2,03688</b>	<b>2,13898</b>	<b>2,03921</b>	<b>2,16546</b>	<b>2,31668</b>	<b>2,50652</b>	<b>2,59082</b>	<b>2,6708</b>	<b>31%</b>
<b>Total codeína en combinación</b>	<b>1,62121</b>	<b>1,62356</b>	<b>1,45431</b>	<b>1,51503</b>	<b>1,54642</b>	<b>1,66799</b>	<b>1,65607</b>	<b>1,67679</b>	<b>3%</b>
<i>Codeína y paracetamol</i>	1,35476	1,33208	1,23065	1,30737	1,36335	1,48972	1,49045	1,52444	13%
<i>Codeína e ibuprofeno</i>	0,26645	0,29148	0,22366	0,20766	0,18307	0,17827	0,16562	0,15235	-43%
<b>Hidromorfona</b>	<b>0,0951</b>	<b>0,11159</b>	<b>0,1145</b>	<b>0,08847</b>	<b>0,07565</b>	<b>0,06289</b>	<b>0,05497</b>	<b>0,0483</b>	<b>-49%</b>
<b>Morfina</b>	<b>0,16967</b>	<b>0,17715</b>	<b>0,182</b>	<b>0,19142</b>	<b>0,2115</b>	<b>0,2254</b>	<b>0,24217</b>	<b>0,25469</b>	<b>50%</b>
<b>Total oxycodona</b>	<b>0,1509</b>	<b>0,22668</b>	<b>0,2884</b>	<b>0,37054</b>	<b>0,48311</b>	<b>0,55024</b>	<b>0,63761</b>	<b>0,69102</b>	<b>358%</b>
Oxycodona	0,15035	0,14288	0,12125	0,11466	0,11587	0,11348	0,11533	0,11064	-26%
Oxycodona y naloxona	0,00055	0,0838	0,16715	0,25588	0,36724	0,43676	0,52228	0,58038	105.424%
<b>Derivados de oripavina</b>	<b>0,7577</b>	<b>0,76977</b>	<b>0,75211</b>	<b>0,81264</b>	<b>0,85468</b>	<b>0,83932</b>	<b>0,82457</b>	<b>0,77759</b>	<b>3%</b>
<b>Buprenorfina</b>	<b>0,7577</b>	<b>0,76977</b>	<b>0,75211</b>	<b>0,81264</b>	<b>0,85468</b>	<b>0,83932</b>	<b>0,82457</b>	<b>0,77759</b>	<b>3%</b>
<b>Derivados de difenilpropilamina</b>	<b>0,01723</b>	<b>0,00029</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>-100%</b>
<b>Dexketopropoxifeno</b>	<b>0,01723</b>	<b>0,00029</b>							<b>-100%</b>

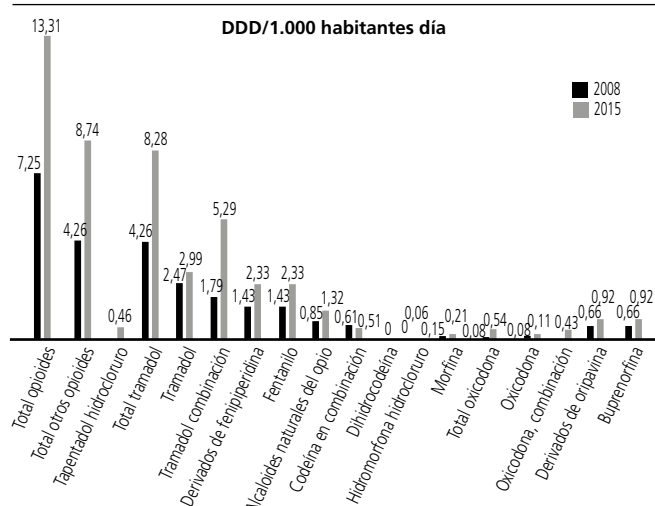
Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>7</sup>.

**Figura 1. Crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de los diferentes opioides en el periodo comprendido entre los años 2008 y 2015**



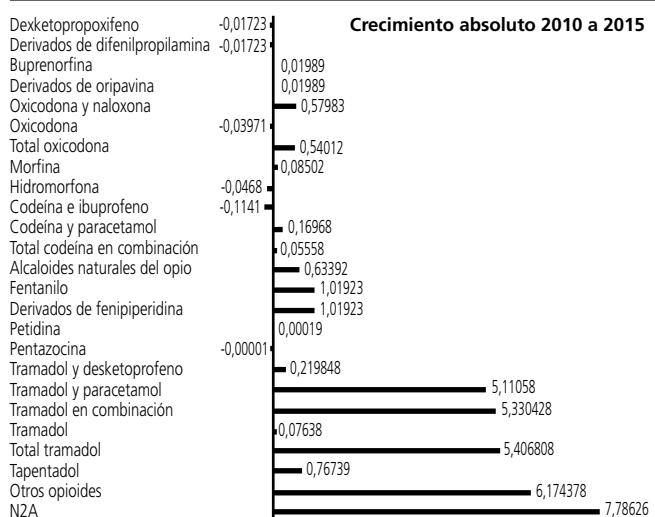
Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>3</sup>.

**Figura 2. DDD/1.000 habitantes día de los diferentes opioides en 2008 y 2015**



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>3</sup>.

**Figura 3. Crecimiento de DDD/1.000 habitantes día para cada molécula opioide entre 2010 y 2017**



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>7</sup>.

Para corroborar la afirmación que se ha proporcionado en el anterior párrafo, nos pareció oportuno revisar la evolución del uso de opioides en una franja de tiempo posterior. Los datos más recientes son proporcionados por el informe de la AEMPS de 2010 a 2017 que arroja los datos que se exponen en la tabla 3 y las figuras 3 y 4 y que evidencian que:

- El crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de todos los opioides fue del 78%, incremento más moderado que el observado entre 2015 y 2008.

- Las moléculas con crecimiento superior a la media fueron:

- Tapentadol (2170% entre 2011 y 2017): pasó de 0,034 a 0,767 DDD por 1.000 habitantes día.

- Oxícodona (358%): debido fundamentalmente al aumento de la combinación oxícodona-naloxona (pasó de 0,00055 a 0,58038 DDD/1.000 habitantes día, crecimiento >1000%).

- Tramadol (99%) fundamentalmente debido al gran crecimiento de las combinaciones (tramadol-paracetamol 201% y tramadol-desketoprofeno 193%).

- Tal como se observó en el periodo 2008 a 2015, la oxícodona (+358%), el tapentadol (+2170%) y el tramadol (+99%) fueron los opioides con mayor crecimiento superando holgadamente el crecimiento medio de los opioides y siendo los principales contribuidores al porcentaje de aumento de consumo total de opioides totales.

- El crecimiento del fentanilo, en este mismo periodo, fue del 61%, bastante inferior al de las moléculas mencionadas anteriormente y algo inferior al crecimiento del fentanilo en el periodo 2008-2015 (63%). Por tanto, se confirma que la preocupación por el aumento de opioides debería centrarse en las moléculas que han sido las mayores contribuidoras de este aumento de consumo a nivel total: oxícodona, tapentadol y tramadol.

En la figura 3 se observa que el consumo de opioides total creció 7,786 DDD/1.000 habitantes año entre 2010 y 2017. Las moléculas que fueron mayores contribuidoras a este crecimiento absoluto fueron: tramadol total (5,4) >>> fentanilo (1,02) > tapentadol (0,77) > oxícodona total (0,54). Por su parte, en las figuras 4a y 4b podemos ver qué moléculas son las que contribuyen más al crecimiento total de opioides en valor absoluto: el 68% del crecimiento absoluto de DDD proviene del crecimiento de consumo de tramadol. El 13% del crecimiento absoluto proviene de fentanilo, un 10% de tapentadol y un 7% de oxícodona. Comparando estas cifras con las del periodo se aprecia que tramadol era ya el mayor responsable del crecimiento absoluto de consumo de opioides y el fentanilo suponía una contribución del 13% (algo inferior al 15% de 2008-2015). En cuanto a la buprenorfina, su contribución al crecimiento fue de un 4% entre 2008 y 2015 y pasó al 0% entre 2010-2017 debido a que su consumo se estancó en este periodo probablemente debido al incremento de uso de tapentadol que ha sustituido en gran medida a la buprenorfina o la hidromorfona en los tratamientos de dolor crónico no-oncológico. De hecho, la contribución de tapentadol pasó del 8% al 10%.

Finalmente, en las figuras 5a, 5b y 5c podemos ver el market share en DDD/1.000 habitantes-día (MS) de cada molécula respecto al total en 2017, 2015 y 2008 respectivamente: el 61% de las DDD/1.000 habitante día en 2017 fueron tramadol, el fentanilo supuso el 15% seguido de codeína (10%), tapentadol (4%), oxicodona (4%), buprenorfina (4%) y morfina (2%).

El tramadol tenía un MS de 59% en 2008 y pasó a un 62% en 2015. Fentanilo ha reducido su MS desde un 20% en 2008 hasta un 18% en 2015 y a un 15% en 2017. La oxicodona ha pasado de un 1% en 2008 a un 4% en 2017 y la buprenorfina ha pasado de ser el 9% del mercado en 2008 al 4% en 2017.

## DISCUSIÓN

En análisis crítico de la información que se ha proporcionado en el apartado anterior genera la siguiente reflexión sobre el consumo de opioides en general y de fentanilo en particular:

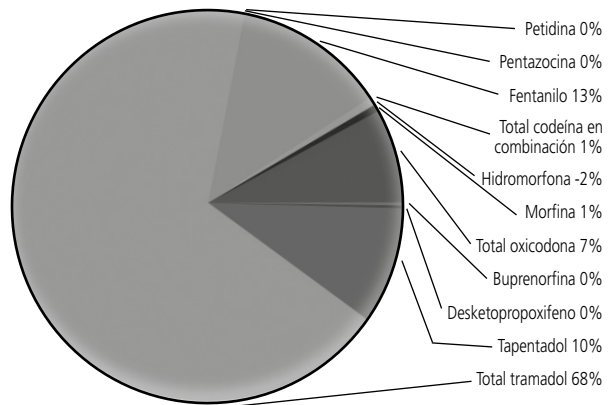
### Respecto al aumento de uso de opioides en general

Es un hecho evidente que el consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 y a 17,7 en 2017 lo que supone un incremento de +316% entre 2008 y 2017. Las moléculas que más crecimiento de DDD presentaron en este periodo fueron: tapentadol (pasó de 0 a 0,767), oxicodona (pasó de 0,08 a 0,69) y tramadol (pasó de 4,26 a 10,87). No obstante, discrepamos con la lectura oficial que se ha realizado de estos datos ya que un aumento no debe identificarse con un problema si su utilización es la adecuada. Por lo tanto, para poder interpretar si este crecimiento es excesivo o no se debería conocer en qué proporción ha aumentado la incidencia y/o prevalencia de las enfermedades en las que se utilizan los opioides para controlar el dolor. Es decir, ver si el consumo de opioides es coherente con el aumento o disminución del número de pacientes tributarios de este tratamiento. Decir que el consumo ha crecido, en sí mismo, no significa que el uso haya sido erróneo. Por ejemplo, sabemos que ha aumentado la incidencia del cáncer, así como su prevalencia, debido al envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia de los pacientes que han superado la enfermedad. Del mismo modo, la prevalencia del dolor crónico no-oncológico está también en aumento. En definitiva, para interpretar si el crecimiento de uso de opioides en España está o no justificado se tendría que poner en relación con la evolución epidemiológica de los pacientes con dolor oncológico y no oncológico.

### Respecto al aumento de uso de fentanilo

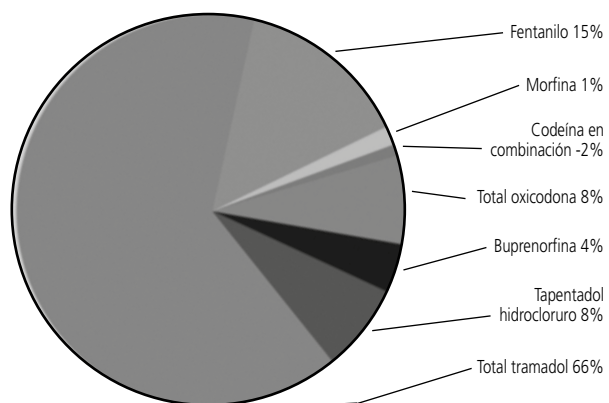
En cuanto al incremento de consumo de fentanilo, aumentó de 1,43 a 2,33 DDD/1.000 habitante y día. Para valorar si este aumento es asumible, excesivo o preocupante, será necesario comenzar revisando si los otros opioides han sufrido un incremento similar. En base a los datos proporcionados en el informe de la AEMPS<sup>3</sup> hemos realizado un análisis de crecimiento de uso de opioides (tabla 3, figura 1, figura 2), del que se desprende que el fentanilo no fue la molécula que más creció entre 2008 y 2018 ni tampoco la que más aportó al crecimiento del consumo de opioides en este periodo. De hecho, su crecimiento en esos años fue inferior a la media de todos los opioides e inferior al de tramadol, oxicodona y tapentadol. Por tanto, la preocupación por el aumento de consumo de opioides, por parte de las

**Figura 4a. Porcentaje de aportación de cada molécula al crecimiento absoluto del total opioides DDD/1.000 habitantes día entre 2010 y 2017 (calculado dividiendo el crecimiento absoluto de cada molécula sobre el crecimiento absoluto del total opioides)**



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>7</sup>

**Figura 4b. Porcentaje de aportación de cada molécula al crecimiento absoluto del total opioides DDD/1.000 habitantes día entre 2008 y 2015 (calculado dividiendo el crecimiento absoluto de cada molécula sobre el crecimiento absoluto del total opioides)**

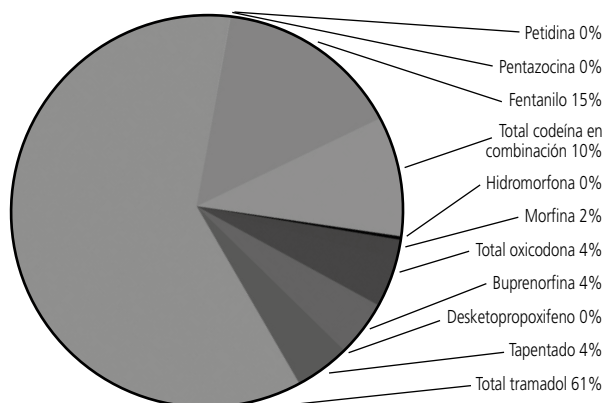
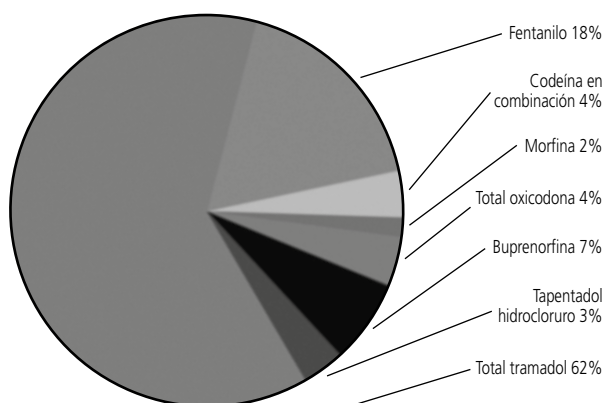
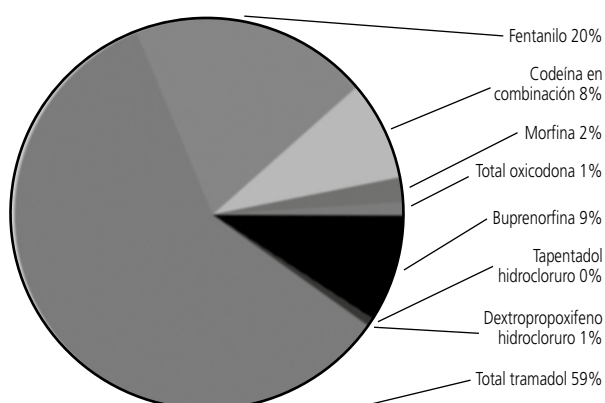


Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>3</sup>

autoridades sanitarias españolas, no debería centrarse únicamente o prioritariamente en el fentanilo. Dentro de las cifras de fentanilo se incluyen tanto la forma parche (utilizada para el tratamiento del dolor crónico) como las formas de liberación inmediata (para el tratamiento del dolor irruptivo). Gracias a datos cedidos por IQVIA<sup>8</sup> sabemos que en 2019-2020 sólo el 19% de los pacientes-año tratados con fentanilo corresponden a las formulaciones de fentanilo de liberación inmediata mientras que el 81% restante corresponden a la forma de parche. Nuestro análisis demuestra que no se puede considerar al fentanilo, ni a sus formulaciones de liberación inmediata como la principal amenaza o la causa esencial del crecimiento de los opioides.

### Respecto al uso de fentanilo en indicaciones fuera de ficha técnica

La AEMPS señala que "una proporción significativa de los

**Figura 5a. Market Share 2017 en DDD/1.000 habitantes día**Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>7</sup>**Figura 5b. Market Share 2015 en DDD/1.000 habitantes día**Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>3</sup>**Figura 5c. Market Share 2008 en DDD/1.000 habitantes día**Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS<sup>3</sup>

casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico" y al mismo tiempo reconoce que "no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata", aunque hace referencia a que el 60%

de los casos de sospecha de abuso o adicción asociados al fentanilo de liberación inmediata fueron en uso off-label. Estas afirmaciones no están basadas en datos y, por tanto, para establecer una política sanitaria responsable tendría que ofrecerse una contestación a las siguientes preguntas:

- ¿Cuántos son los casos de abuso o adicción asociados al uso de fentanilo de liberación inmediata a nivel mundial o en España?

- ¿Cuánto suponen estos casos respecto a los casos de abuso o adicción en el total de opioides o en relación al resto de opioides?

- ¿Cuántos de los casos se asociaron a un uso fuera de indicación con una prescripción realizada correctamente en dosis, frecuencia, opioide de base, perfil de paciente, monitorización y seguimiento del paciente? Es decir ¿cuántos de los casos de abuso o adicción se produjeron cuando hubo una prescripción realizada correctamente y cuántos de ellos se asociaron a alguna deficiencia en la prescripción? (lo que denominamos buen uso o mal-uso).

- ¿Cuántos de los casos de adicción a fentanilo o a otro opioide cualesquiera se produjeron por un abuso del paciente? Es decir, la prescripción se había realizado correctamente pero el paciente abusó del producto (lo tomó en dosis, frecuencia o forma diferente a la prescrita por el médico).

Mientras se da solución a cada una de las anteriores cuestiones, el dilema ético que se les plantea a los médicos es el de si puede utilizar un opioide de liberación inmediata para tratar el dolor irruptivo en pacientes no-oncológicos. La indicación en ficha técnica de los fentanilos de liberación inmediata, como hemos visto, es para tratamiento en pacientes con cáncer pero existen ya sobradas evidencias de que el dolor irruptivo está igualmente presente con mecanismos fisiopatológicos similares en pacientes oncológicos y no-oncológicos<sup>9</sup>, además existe una amplia experiencia de uso off-label en pacientes no-oncológicos, tal como la misma AEMPS declara en su documento. Siendo esto así, cabe preguntarse si es ético negar el tratamiento para este dolor, que es tremendamente intenso y discapacitante, al grupo de pacientes no-oncológicos cuando no disponen de otra opción satisfactoria, a pesar de estar aprobada para pacientes oncológicos, teniendo en consideración que existe suficiente evidencia clínica del uso de estos medicamentos en pacientes no-oncológicos. En este sentido, hay que recordar que el dolor crónico no oncológico es capaz de destruir la calidad de vida de una persona de forma similar al de tipo oncológico. "Por tanto, es importante ser consciente en todo momento de que los pacientes con dolor son una población vulnerable que requiere cuidados especiales. La vida con dolor es un sufrimiento constante que tiene un efecto destructor en quienes lo padecen"<sup>10</sup>.

En nuestra opinión, el intento de *criminalización* de los opioides en general y del fentanilo de liberación inmediata en particular no está suficientemente fundamentado y, por ello, se puede estar produciendo un daño importante a aquellos pacientes a los que se les esté negando este tratamiento atendiendo al documento de advertencia que se ha analizado en este artículo. Como bien indican Soler y Montaner "demasiado el dolor es tratado inadecuadamente, causando un sufrimiento inútil"<sup>11</sup>. Es cierto que esta *criminalización* está basada en un riesgo real de adicción, perfectamente descrito y que está ligado al mecanismo de acción de todos los medicamentos opioides. Pero también es cierto, que es un riesgo que



se puede controlar con un adecuado uso clínico de estos fármacos, sobre todo realizando una buena selección del paciente, una correcta titulación de dosis y una apropiada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier fármaco opioide. De hecho la EPF (European Pain Federation) reconoce que “los analgésicos opioides son indispensables para el manejo del dolor, son altamente eficaces y seguros cuando son usados por clínicos competentes y son un elemento crucial en el manejo moderno del dolor”<sup>12</sup>.

El tratamiento del dolor se ha considerado un derecho fundamental<sup>13</sup> y debería primar este derecho a menos que existan evidencias incontestables antes de limitar cualquier tipo de tratamiento analgésico, incluso en uso off-label. No obstante, es importante no trivializar el uso off-label de los medicamentos, se trata de una opción terapéutica en situaciones de excepcionalidad. La existencia de esta figura proporciona alternativas de tratamiento a aquellos pacientes que no las tienen. En cambio, no dejan de representar un uso especial que debe ser tratado con grandísima prudencia y sin perder el objetivo claro que no es otro que el beneficio global de los pacientes<sup>14</sup>. De ahí que sea un requisito imprescindible, cuando se utiliza un medicamento off-label, realizar un acto de prudencia en el que se pondere la necesidad terapéutica, la seguridad del paciente, la evidencia científica, la ausencia de conflictos de intereses, etc. Y, en todo caso, por el bien del paciente, y en sintonía con el RD 1015/2009 sobre el uso especial de los medicamentos<sup>15</sup>, “el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento”. Como se puede observar, el RD 1015/2009 utiliza la expresión “justificar convenientemente” para asegurar que el médico prescriptor elija un medicamento con una evidencia científica sólida.

## CONCLUSIÓN

Considerando que los datos analizados y la información disponible hasta el momento no avalan una limitación de uso de fármacos opioides para tratar el dolor, concluimos que no está justificada la recomendación de no utilizar el fentanilo de liberación inmediata off-label en pacientes no-oncológicos que lo precisen y no respondan adecuadamente a ningún tratamiento on-label. No obstante, para poder realizar una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo del fentanilo de liberación inmediata, es preciso que se siga investigando sobre el riesgo real que supone su uso clínico y que, mientras tanto, las agencias reguladoras del medicamento hagan el esfuerzo por interpretar sin prejuicios el crecimiento de uso de los opioides de prescripción en los últimos años.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas». 1-4. 2018. <[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-5\\_2018-Fentanilo.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf)> [Consulta: 05/2019].
2. Base de Datos de Información Sanitaria, BOT PLUS, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015». 1-3. 2017. <<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>> [Consulta: 05/2019].
4. Socidrogalcohol. SEMFyC, FAECAP, SECPAL. [Publicación en línea] «Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios». 2017. <<https://www.faecap.com/documents/download/349>> [Consulta: 05/2019].
5. Sociedad Española del Dolor SED. [Publicación en línea] «Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos». 2020. <<https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiaceos/?wpdmml=377&masterkey=592eee60c6d49>> [Consulta: 05/2019].
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018». 1-7. 2019. <<https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2018.htm>> [Consulta: 05/2019].
7. Regueras E, López J. Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: Qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones. MPJ. 2021;1;5-12.
8. Torres LM, Jiménez AJ, Cabezon A, Rodríguez MJ. Prevalence and Characterization of Breakthrough Pain Associated with Chronic Low Back Pain in the South of Spain: A Cross-Sectional, Multicenter, Observational Study». Pain Res Treat. 2018; 2018: 4325271. Published 2018 Apr 23. doi:10.1155/2018/4325271
9. De Vera JA, Guerra-Palmaro MJ. Implicaciones de la bioética en el tratamiento del dolor crónico: el cambio de paradigmas. Revista de la sociedad española del dolor, 2018; 25 (5): 297.
10. Soler E, Montaner MC. Consideraciones bioéticas en el tratamiento del dolor. Persona y Bioética, 2004; 8 (21): 56.
11. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017; 21: 3-19. 21 (2017) 3—19
12. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain. Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(1):29-31
13. González Vázquez C, López Guzmán J. El conocimiento del uso fuera de ficha técnica (off-label) en la oficina de farmacia. Estudio piloto en Navarra, España. Rev. OFIL-ILAPHAR, 2019; 29 (4): 289-293.
14. Artículo 13 apartado 1 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009.



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



# Contenido en Lisina y Arginina en soluciones de aminoácidos comercializadas en España

**ARIAS RICO R, GÁLVEZ ÁLVAREZ N**

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (España)

Fecha de recepción: 06/05/2021 - Fecha de aceptación: 22/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100016>

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia basada en péptidos con radionúclidos representa una estrategia terapéutica eficaz frente a tumores neuroendocrinos pero no está exenta de efectos adversos como la nefrotoxicidad. Para prevenir esta nefrotoxicidad se emplean soluciones de aminoácidos de Lisina y Arginina. El objetivo de este artículo es conocer el contenido de L-Lisina, L-Arginina y la osmolaridad en las soluciones de aminoácidos autorizadas en España hasta marzo de 2021 y comparar la composición de éstas con las características de las soluciones nefroprotectoras indicadas en la ficha técnica de Lutecio.

**Métodos:** Revisión de las fichas técnicas de todas aquellas soluciones de aminoácidos comercializadas en España. Las presentaciones comerciales con otros macronutrientes o electrolitos que no tengan una función de estabilidad o conservación de la solución fueron excluidas.

**Resultados:** De las 23.658 presentaciones a marzo de 2021, fueron seleccionadas 90 soluciones. Tras esta primera selección, 18 presentaciones comerciales cumplían los criterios de inclusión. De las soluciones incluidas, al extrapolar el contenido a un volumen máximo de 2000 ml, cumplían con los objetivos de L-Lisina y L-Arginina. El contenido difería entre presentaciones pero contenían más L-Arginina y presentaban una alta osmolaridad.

**Discusión:** Empleando un volumen máximo de 2000 ml, la mayoría de las soluciones incluidas en el estudio cumplían con los requisitos de L-Lisina y L-Arginina indicadas en la ficha técnica, si bien pueden existir problemas de administración por vía periférica por su osmolaridad. El hecho de que incluyan otros aminoácidos podría dar lugar a otro tipo de efectos adversos como toxicidad gastrointestinal.

Palabras clave: **Aminoácidos, Lisina, Arginina, PRRT.**

## *Comparison of Lysine and Arginine content in amino acid parenteral formulas approved in Spain*

### SUMMARY

**Introduction:** Peptide Receptor Radionuclide Therapy represents an effective therapeutic strategy against neuroendocrine tumors, but it is not without serious adverse effects such as nephrotoxicity. In order to prevent this nephrotoxicity, Lysine and Arginine amino acid solutions are used. The objectives of this article are to know the content of L-Lysine, L-Arginine and the osmolarity in commercial amino acid solutions authorized in Spain until march 2021 and to compare their composition with the characteristics of the nephroprotective

solutions indicated in the Lutetium technical data sheet.

**Methods:** Review of all the technical sheets of all those amino acid solutions that were marketed in Spain. Commercial presentations with other macronutrients or electrolytes that do not have a stability or solution conservation function were excluded.

**Results:** From the 23,658 commercial presentations as of march 2021, 90 parenteral nutrition solutions were selected. After this first selection, 18 commercial presentations met the inclusion criteria. Of the included solutions, when the

content was extrapolated to a maximum volume of 2000 ml, they met the objectives of L-Lysine and L-Arginine. The content varied between solutions and was mostly the highest content in L-Arginine. The solutions studied had a high osmolarity.

**Discussion:** Using a maximum volume of 2000 ml, most of the solutions included in the study fulfilled the requirements of the content of L-Lysine and L-Arginine indicated in the technical data sheet, although there may be problems of administration by peripheral route to the have a high osmolarity. The fact that they include other amino acids could lead to other types of adverse effects such as gastrointestinal toxicity.

Key words: **Aminoacids, Lysine, Arginine, PRRT.**

## INTRODUCCIÓN

Las funciones de los aminoácidos en el organismo tienen un ámbito estructural como parte de las proteínas, energética como intermediarios en la gluconeogénesis y metabólica como reguladores de enzimas o como precursores de hormonas y neurotransmisores. Sin embargo, una tarea menos conocida es la importancia de ciertos aminoácidos como protectores renales en el tratamiento con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT)<sup>1</sup>.

PRRT representa un enfoque terapéutico novedoso y eficaz frente a tumores sst2-positivos anteriormente incurables. La terapia PRRT tiene por objetivo mejorar la farmacocinética e incrementar la dosis de fármaco que alcanza el tejido diana en tumores neuroendocrinos (TNE). Una característica de este tipo de tumores es la sobreexpresión de los receptores de somatostatina (SSTR), cuyo tratamiento incluye análogos de la somatostatina o péptidos marcados con radionúclidos. La acción terapéutica de estos fármacos se inicia con su internalización, mediada por receptores, de estas sustancias marcadas radioactivamente y la posterior emisión radioactiva que destruye las células tumorales diana. El primer tratamiento de este tipo se realizó de forma experimental con indio (<sup>111</sup>In) pentetreotida, aunque actualmente sólo está autorizado en TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) bien diferenciados. Otro representante de esta familia ya autorizado es el lutecio (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotida para el tratamiento de TNE-GEP con expresión de SSTR, bien diferenciados, progresivos, irrecesables o metastásicos<sup>2</sup>.

Sin embargo, estos fármacos presentan efectos adversos graves, como mielosupresión o insuficiencia renal, que podrían limitar las dosis recibidas y comprometer su eficacia terapéutica<sup>3</sup>. Los pacientes más afectados por la nefrotoxicidad por este tipo de terapia suelen ser aquellos que presentan antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, anormalidades morfológicas renales o administración previa de otros agentes nefrotóxicos<sup>4</sup>. Esta toxicidad renal se debe a que este tipo de fármacos hidrofílicos son rápidamente aclarados a través del glomérulo aunque un pequeño porcentaje es reabsorbido y retenido en los túbulos proximales corticales mediante la unión a receptores endocíticos en el que participa megalina. Tras degradarse en el interior celular, los conjugados de aminoácidos emiten una alta radiación que afecta a la corteza renal<sup>5</sup>.

Con el objetivo de reducir la toxicidad renal se ha intentado emplear expansores plasmáticos o albúmina en animales de experimentación<sup>6</sup>. Aunque la forma más extendida y utilizada en la práctica clínica suelen ser soluciones de aminoácidos catiónicos como Arginina y Lisina por vía intravenosa<sup>7,8</sup>. Estos aminoácidos, mediante una inhibición competitiva de la unión con megalina, evitan la reabsorción de los PRRT y, por tanto, incrementan su eliminación del organismo<sup>9,10</sup>. Con el objetivo de aprovechar estas propiedades, estos aminoácidos se administran previamente a la terapia PRRT, de forma que cuando el radionúclido alcance el riñón no puedan reabsorberse<sup>11</sup>. Una reducción en la nefrotoxicidad podría incrementar las dosis seguras empleadas en la terapia y aumentar su eficacia en la estrategia antitumoral<sup>12</sup>.

Ante la imposibilidad de disponer de soluciones compuestas exclusivamente por estos dos aminoácidos, se han empleado soluciones comerciales que presentan un contenido apto para su uso como nefroprotectores<sup>13</sup> o incluso por vía oral, aunque esta última vía de administración sólo a nivel experimental<sup>14</sup>. Con este estudio se pretende revisar el contenido de L-Lisina y L-Arginina en la formulación de las solucio-

nes de aminoácidos y de nutrición parenteral según la información contenida en las fichas técnicas de autorización de los productos comercializados en España por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para describir los siguientes aspectos relevantes:

- Nombre comercial de la solución de aminoácidos o fórmula empleada en nutrición parenteral que no tuviese otros macronutrientes o electrolitos añadidos a su formulación.
- Contenido en L-Lisina y L-Arginina por presentación comercial, especificando el volumen de la solución y la cantidad de ambos aminoácidos.
- Osmolaridad de las soluciones de aminoácidos.

Tras esta recogida de datos, se compara con la composición de las soluciones de aminoácidos indicados en la ficha técnica de INN-lutetium (<sup>177</sup>Lu) con fines de protección renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de soluciones de aminoácidos y nutriciones parenterales completas autorizadas y comercializadas en España hasta marzo de 2021 mediante la información disponible en las fichas técnicas de los medicamentos autorizados en España. Las bases de datos utilizados corresponden a la información disponible alojada en la página web tanto en AEMPS como en EMA.

En el caso de carecer de información disponible en estas fichas de autorización y comercialización se consultó literatura científica sobre estabilidad, compatibilidad y presentaciones comerciales de medicamentos, que arroja información sobre el objeto de este estudio.

De acuerdo a la información recopilada fueron seleccionados aquellos medicamentos que cumplieran los siguientes criterios:

- Autorizados y comercializados en España hasta la fecha del estudio (marzo 2021).
- Disponibilidad de presentación cuya vía de administración fuera parenteral.
- Información disponible de contenido de L-Lisina y L-Arginina en la ficha técnica, indicando volumen y osmolaridad de presentación comercial.
- Aquellas presentaciones de las que no se disponga de información serán excluidas, ya sea en ficha técnica o bibliografía consultada.

En el caso de que hubiera más de una presentación con el mismo nombre comercial pero de diferente volumen, sólo se mostrará el contenido de aquella con el mayor volumen.

La revisión fue realizada por dos investigadores de forma independiente, las diferencias se resolvieron consultando de nuevo aquellas presentaciones objeto de discrepancia.

## RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se analizaron 23.658 presentaciones comerciales comercializadas y autorizadas en España hasta marzo de 2021. Todas aquellas presentaciones comerciales que no fueran fórmulas de nutrición parenteral fueron descartadas. Así, tras esta primera fase, se seleccionaron 90 presentaciones comerciales. El resultante de esta primera clasificación fue sometido a otro cribado mediante la exclusión de todas aquellas presentaciones que tuviesen electrolitos u otros macronutrientes como glucosa o lípidos. Es importante señalar que existen presentaciones con cierto contenido en electrolitos que cumple una función de conser-

vacación y estabilidad de las soluciones y, en ningún caso, tienen un objetivo final terapéutico, de ahí que fueron incluidas.

Asimismo, aquellas soluciones que cumplían estos criterios pero con diferentes volúmenes de presentación, fueron incluidos sólo aquella que contenía mayor volumen. Tras confirmar que 18 presentaciones comerciales cumplían los criterios de inclusión, se analizaron sus fichas técnicas. Al revisar las fichas técnicas, se comprobó que existían diferentes formas en las cuales se incorporaba los aminoácidos en cuestión, ya sea en su forma racémica (L-Lisina o L-Arginina) o en forma de sal (por ejemplo, hidrocloreto de Lisina o Arginina). En el caso de que estuvieran incorporadas en forma de sal, se calculó el contenido de Lisina o Arginina de acuerdo al peso molecular del componente en cuestión en caso de que no lo indicase explícitamente la ficha técnica. Para un mejor enfoque y comparación entre diferentes presentaciones, se extrapoló a un volumen común de 1000 ml, tal y como se indica en la tabla 1.

La comparación del contenido de L-Arginina y L-Lisina de las soluciones incluidas en el estudio frente a las recomendadas en la ficha técnica se puede observar en la figura 1. Se ha empleado como límite el volumen de 2000 ml ya que así se indica como el volumen máximo potencialmente empleado para la protección renal. El contenido no es uniforme en todas las soluciones e incluso se da la circunstancia que existen soluciones que superan ampliamente el contenido de L-Arginina pero no se acercan al contenido mínimo requerido de L-Lisina. En términos cuantitativos el contenido mínimo en L-Arginina de las soluciones estudiadas es de 11,5 gramos en 2000 ml, muy inferior al requerido. De igual forma, el contenido mínimo de L-Lisina es de 2,78, en ambos casos corresponde a la misma presentación comercial. Como media de todas las soluciones incluidas en el estudio, el contenido de L-Arginina es superior a L-Lisina y sólo en tres presentaciones comerciales sucede lo contrario. Es de destacar que aunque algunas soluciones superan el contenido mínimo exigido, todas las que lo superan presentan una osmolaridad que requiere vía central, situación que es coherente con la alta carga osmolar que presentan todos los aminoácidos.

## DISCUSIÓN

Debido a que la terapia PRRT tiene como uno de los principales efectos adversos la nefrotoxicidad se han empleado las soluciones de aminoácidos como forma de prevenir la reabsorción tubular del radionúclido. Esta reabsorción causa microangiopatía trómbica renal y representa una seria limitación para la terapéutica. Este estudio determina que existen soluciones de aminoácidos comercializadas en España que podrían cumplir con los requisitos exigidos de contenido en L-Lisina y L-Arginina, en caso de que no fuera posible su preparación por otros medios o no estuviera disponible una solución comercial de, exclusivamente, los dos aminoácidos.

**Tabla 1. Contenido de Lisina y Arginina de las soluciones de aminoácidos que cumplen los criterios de inclusión para un volumen de 1000 ml**

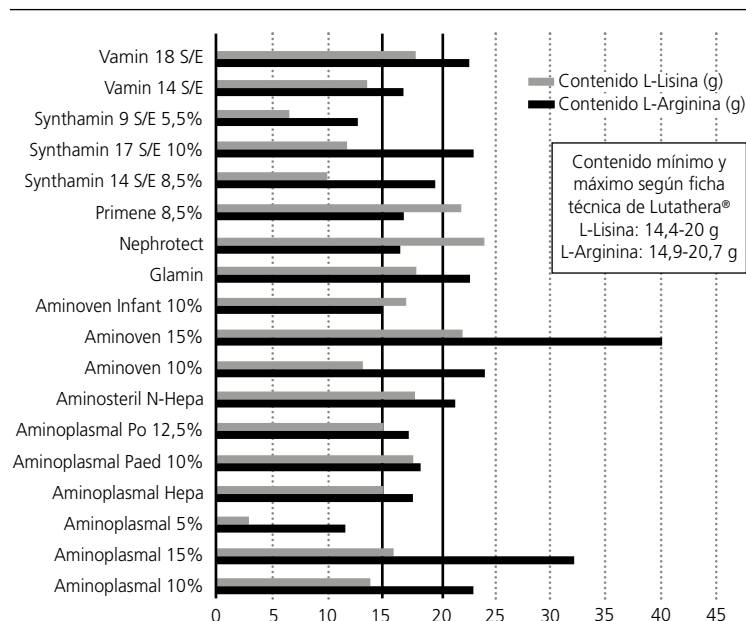
Nombre Comercial	Osmolaridad (Mosm/L)	Contenido L-Arginina (G)	Contenido L-Lisina (G)
Aminoplasmal 10%	1021	11,5	6,86
Aminoplasmal 15%	1290	16,06	7,96
Aminoplasmal 5%	435	5,75	1,39
Aminoplasmal Hepa	875	8,8	7,5
Aminoplasmal Paed 10%	790	9,12	8,8
Aminoplasmal Po 12,5%	1026	8,6	7,4
Aminosteril N-Hepa	770	10,72	6,88
Aminovent 10%	990	12	6,6
Aminovent 15%	1505	20	11,1
Aminovent Infant 10%	885	7,5	8,51
Glamin	1040	11,3	9
Nephroprotect	960	8,2	12
Primene 10%	780	8,4	11
Synthamin 14 S/E 8,5%	880	9,78	4,93
Synthamin 17 S/E 10%	1060	11,5	5,81
Synthamin 9 S/E 5,5%	520	6,32	3,2
Vamin 14 S/E	810	8,4	6,8
Vamin 18 S/E	1130	11,3	9

Uno de los posibles inconvenientes en la utilización de aminoácidos en este ámbito es que, a pesar de las cantidades indicadas en la ficha técnica, no existe un contenido en Lisina y Arginina plenamente establecido como eficaz ni tampoco la duración de perfusión de las soluciones de aminoácidos. Algunos autores han empleado un contenido inferior de ambos aminoácidos, llegando a un mínimo de 11,3 g de L-Arginina y de 9 g de L-Lisina y hasta un máximo de 50 g de L-Lisina y 50 g de L-Arginina<sup>8,10</sup>, si bien en estas circunstancias la perfusión se alargaba durante diez horas. Aún así, el contenido habitualmente empleado en esta terapia es de 25 g de L-Lisina y L-Arginina ya que a partir de esta cifra no aumenta la capacidad de inhibición de la reabsorción tubular del radionúclido. Sí se ha visto que a mayor tiempo de infusión de la solución de aminoácidos, menor es la reabsorción del radionúclido, y por lo tanto, permite aplicar tratamientos a dosis más altas del mismo<sup>11</sup>.

Actualmente, el empleo de soluciones de aminoácidos tiene varias desventajas, entre las que se incluyen náuseas, vómitos, cambios metabólicos (hiperpotasemia, hipofosfatemia) y la osmolaridad de la solución final que en el caso de una osmolaridad superior a 800 mOsm/l obligaría a cambiar la administración de vía periférica a vía central, tal y como indica la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral<sup>15</sup>.

La hiperpotasemia constituye el problema más grave que acompaña a estas soluciones, estando relacionado con los aminoácidos Lisina y Arginina. Aunque existen diferentes factores que influyen en la aparición de la hiperpotasemia, parece ser que el mecanismo de acción principal se debe a las características cetogénicas de Lisina, que reduce el pH intracelular y causa la salida al exterior del potasio intracelular<sup>16</sup>.

**Figura 1. Comparación de las soluciones incluidas con el contenido de Lisina y Arginina para un volumen de 2000 ml recomendado en ficha técnica de Lutecio**



Otros factores de riesgo que causan hipercalemia son una tasa de filtrado glomerular baja, edad avanzada, niveles de creatinina y/o urea previamente altos o un ritmo alto de infusión de las soluciones de aminoácidos. La excreción reducida de potasio también podría ser también producida por la administración concomitante de fármacos como diuréticos ahorradores de potasio o antihipertensivos<sup>17</sup>. La hipofosfate-mia podría ser debido a un incremento del anabolismo, un cambio intracelular relacionado con la acidosis o el descenso en la reabsorción de fósforo por un bloqueo tubular no específico. Todos estos cambios electrolíticos suelen desaparecer a las 24 horas tras el inicio de la administración y su duración no está influida por las cantidades relativas o absolutas de Lisina o Arginina<sup>18</sup>.

En cuanto a la osmolaridad, este estudio muestra que las soluciones de aminoácidos analizadas presentan una osmolaridad alta que requiere su administración por vía central que podría ser una de las causas de generar náuseas y/o vómitos. Esta osmolaridad es resuelta por otros autores mediante la combinación de aminoácidos con Ringer lactato<sup>19</sup>, fisiológico<sup>20</sup> o expansores plasmáticos<sup>21</sup>. Aunque queda fuera del ámbito de este estudio, no se ha podido establecer la estabilidad o compatibilidad de las soluciones resultantes tras la adición de otros componentes o la mezcla de diferentes presentaciones comerciales.

## CONCLUSIONES

Como conclusión de este estudio, se ha podido evaluar el contenido de L-Lisina y L-Arginina de las soluciones comerciales autorizadas en España que podrían ser potencialmente empleadas durante la PRRT. Es importante conocer las características de estas soluciones tanto en osmolaridad como en contenido no sólo con el objetivo de interferir en la reabsorción renal del radionúclido y, como consecuencia, reducir la nefrotoxicidad sino también conocer sus efectos adversos para disminuirlos o incluso prevenirlos en su totalidad.

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Broer S, Broer A. Amino acid homeostasis and signalling in mammalian cells and organisms. *Biochem J*. 2017;474(12):1935-1963.
- Ficha técnica de Lutathera 370 MBq/ml solución para perfusión. 2021; Fcha tecnica Lutathera. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_es.pdf). Accessed 2021-03-31, 2021.
- Cybulka M, Weiner SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(10):1552-1554.
- Lapa C, Werner RA, Bluemel C, et al. Prediction of clinically relevant hyperkalemia in patients treated with peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Res*. 2014;4:74.
- Moll S, Nickleit V, Mueller-Brand J, Brunner FP, Maecke HR, Mihatsch MJ. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(4):847-851.
- Melis M, Bijster M, de Visser M, et al. Dose-response effect of Gelifusine on renal uptake and retention of radiolabelled octreotate in rats with CA20948 tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):1968-1976.
- Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med*. 2016;46(5):462-478.
- Barone R, Pauwels S, De Camps J, et al. Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(9):2275-2281.
- Kunikowska J, Krolicki L, Sowa-Staszczak A, Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Mikolajczak R. Nephrotoxicity after PRRT - still a serious clinical problem? Renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE. *Endokrynol Pol*. 2013;64(1):13-20.
- Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(4):510-518.
- Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):9-15.
- Vegt E, de Jong M, Wetzels JF, et al. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1049-1058.
- Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, et al. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. *Br J Cancer*. 1993;67(6):1437-1439.
- Vervijnen SM, Krenning EP, Valkema R, Huijms JG, de Jong M. Oral versus intravenous administration of lysine: equal effectiveness in reduction of renal uptake of [111In-DTPA]octreotide. *J Nucl Med*. 2005;46(12):2057-2060.
- García de Lorenzo A, Ayúcar A, Sagalés M, Zarazaga A. II Mesa de Trabajo Baxter-SENPE: Nutrición Parenteral Periférica %J Nutrición Hospitalaria. 2007;22:213-216.
- Dickerman HW, Walker WG. Effect of Cationic Amino Acid Infusion on Potassium Metabolism in Vivo. *Am J Physiol*. 1964;206:403-408.
- Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1675-1682.
- Lapa C, Werner RA, Bluemel C, et al. Influence of the amount of co-infused amino acids on post-therapeutic potassium levels in peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Res*. 2014;4:46.
- Forrer F, Uusijarvi H, Storch D, Maecke HR, Mueller-Brand J. Treatment with 177Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med*. 2005;46(8):1310-1316.
- Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90Y)yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;4(1):39-52.
- Vinjamuri S, Gilbert TM, Banks M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90Y-DOTATATE)/(90Y-DOTATOC) in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumours: assessment of response, survival and toxicity. *Br J Cancer*. 2013;108(7):1440-1448.



# Experiencia de teduglutide como tratamiento del síndrome de intestino corto

TEJEDOR TEJADA E<sup>1</sup>, TEJEDOR-TEJADA J<sup>2</sup>, VERDEJO RECHE F<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

2 Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid (España)

Fecha de recepción: 18/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100017>

## RESUMEN

El síndrome de intestino corto (SIC) es un trastorno metabólico que produce malabsorción. Afecta a aquellos pacientes que han perdido, de forma anatómica o funcional, una parte de su intestino<sup>1</sup>. En adultos, la principal causa es la isquemia intestinal primaria o secundaria y menos fre-

cuentemente puede ser consecuencia de una enfermedad inflamatoria intestinal o enteritis rádica. La mortalidad a medio plazo es alta debida al elevado riesgo de complicaciones por sepsis a causa del catéter, el sobrecrecimiento bacteriano o fallo hepático asociado a la nutrición parenteral (NP)<sup>2</sup>.

Palabras clave: **Péptido similar al glucagón 2, adaptación intestinal, insuficiencia intestinal, estado nutricional, nutrición parenteral, teduglutida.**

## Experience with teduglutide as a treatment for short bowel syndrome

### SUMMARY

Short bowel syndrome (SBS) is a metabolic disorder that causes malabsorption. It affects patients who have

anatomically or functionally lost part of their intestine<sup>1</sup>. In adults, the main cause is primary or secondary intestinal ischemia and less frequently it may be

a consequence of inflammatory bowel disease or radicular enteritis. Mid-term mortality is high due to the high risk of complications from catheter-related sepsis, bacterial overgrowth or liver failure associated with parenteral nutrition (PN)<sup>2</sup>.

Key words: **Glucagon-like peptide 2, intestinal adaptation, intestinal failure, nutritional status, parenteral nutrition, teduglutide.**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino corto (SIC) es un trastorno metabólico relacionado con la malabsorción, se manifiesta como consecuencia de una superficie intestinal insuficiente<sup>1</sup>. Se considera SIC cuando se produce una pérdida superior al 50% de superficie del intestino delgado (ID) o la existencia inferior a 200 cm de longitud del ID. Existen diferentes motivos para realizar una resección extensa, los principales son enfermedad de Crohn, infarto mesentérico, enteritis actínica, neoplasia intestinal, traumatismo abdominal, cirugía bariátrica y anomalías congénitas<sup>2,3</sup>. La prevalencia en Europa es 0,4-6 casos por cada millón de habitantes, y en España la cifra es 1,5 casos/millón de habitantes. La principal clínica es diarrea, deshidratación por pérdida de electrolitos (potasio, magnesio, calcio), hipersecreción gástrica que favorece la aparición de úlceras, acidosis metabólica, sobrecrecimiento bacteriano, pérdida de peso y osteomalacia debido al déficit de vitamina D<sup>4</sup>. Esta pérdida de macro y microelementos es debida a que el yeyuno

es el sitio fundamental de digestión y absorción de la mayoría de los nutrientes. La resección yeyunal determina una pérdida de superficie absorptiva y reduce de manera significativa la absorción de nutrientes. Del mismo modo, el íleon es el sitio de absorción de vitamina B12 y ácidos biliares. Cuando se resecan >100 cm del íleon, sobrevienen diarrea profunda y malabsorción de ácidos biliares. En consecuencia, existe malabsorción de vitaminas liposolubles y vitamina B12. Además, los ácidos biliares no absorbidos en el colon provocan diarrea secretora. El tratamiento actual requiere de una coordinación de un equipo multidisciplinar compuesta por: cirugía, digestivo, nutrición, farmacia, endocrino, enfermería. El objetivo es seguir una estrategia individualizada compuesta por:

- Empoderamiento del paciente
- Control de dieta y líquidos
- Controles analíticos
- Medicación complementaria
- Atención psicológica

El tratamiento está compuesto por reposición de pérdidas de líquido y electrolitos, suplementos de vitaminas y minerales, tratamiento farmacológico, soporte nutricional adecuado y tratamiento quirúrgico.

Con respecto al tratamiento farmacológico, el objetivo es la reducción de la sintomatología y cambiar el curso de la enfermedad. Para reducir la sintomatología destaca la prescripción de antiseoretos gástricos (inhibidores de la bomba de protones y anti histamina 2 o antiH2), antidiarreicos para enlentecer el tránsito intestinal (principalmente loperamida) y análogos de la somatostatina para reducir las pérdidas intestinales (octeótrido). Por otro lado, con el fin de cambiar el curso de la enfermedad se han desarrollado los análogos de péptidos similares al glucagón GLP-2: teduglutide (tabla 1)<sup>5</sup>. El objetivo de este último es restaurar la estructura y función intestinal, favorecer el crecimiento de la mucosa (figura 1), reducir el vaciado gástrico y aumentar la absorción de fluidos y nutrientes. A continuación, describimos la experiencia de una paciente en tratamiento con teduglutide.

### DESCRIPCIÓN CASO CLÍNICO

Mujer 50 años diagnosticada de enfermedad de Cronh en 1995. Con la siguiente sintomatología: 3-6 deposiciones líquidas diarias, importante pérdida peso y dolor abdominal. Durante 5 años estuvo controlada con corticoides hasta que genero resistencia. Inició en el año 2000 tratamiento con inmunosupresores, en primer lugar con metotrexato y posteriormente con azatioprina; tuvo que abandonar ambos medicamentos por mala tolerancia. Por ello, en 2001 inició tratamiento con infliximab 5 mg/kg que genera un beneficio clínico significativo durante 5 años, hasta que ingresa por fístulas perianales y un cuadro obstructivo que

obliga a pasar por quirófano de manera urgente. En 2007, con clínica de estenosis intestinal es necesario realizar una resección de 39 centímetros intestinales. Durante los 5 siguientes años, la enfermedad se mantiene estable con moderados abscesos intestinales que se resuelven con antibioterapia. En los años 2013 a 2017 es ingresada en el hospital por enfermedad de Crohn de carácter fistulizante que obliga a realizar 3 cirugías con resección intestinal. En 2018 por diversas complicaciones (oliguria, insuficiencia renal, hipertransaminasemia...) se realiza una ileostomía. En ese momento se incluye en el Servicio de Farmacia como paciente portadora de nutrición parenteral domiciliaria (NPD) para complementar sus necesidades nutricionales. Un año después, inicia tratamiento con teduglutide 0,05 kg/día de administración subcutánea, con el fin de estimular el crecimiento de la mucosa y favorecer la absorción de nutrientes y fluidos. Actualmente la paciente ha reducido los sueros a 1,5 litros al día, ha mejorado la diuresis, ha ganados 4,5 kilogramos y ha mejorado la consistencia de las heces por la ileostomía, sin presentar reacciones adversas al medicamentos.

### DISCUSIÓN

A pesar de los beneficios de la nutrición parenteral a largo plazo en pacientes con alteraciones intestinales, puede favorecer la aparición de ciertas complicaciones secundarias. Cabe destacar la sepsis asociada al catéter, oclusiones venosas e insuficiencia hepática como las principales complicaciones. La mayoría de los pacientes no ingresan en el hospital, sino que se controla al paciente mediante consultas externas y revisiones periódicas<sup>6,7</sup>. La teduglutide es un análogo del GLP-2 que representa el primer abordaje terapéutico no sintomático para el SIC. En los ensayos clínicos

realizados hasta la fecha se ha demostrado que recupera la función de absorción intestinal y que reduce significativamente la dependencia de la NP (en al menos un 20% del volumen semanal), consiguiendo incluso la independencia total en algunos pacientes.

Otro aspecto a tener en cuenta es la eficiencia del tratamiento, a lo que hay que añadir los costes indirectos del manejo de los efectos adversos y la actividad asistencial. Según un estudio realizado por el NICE, la relación coste-efectividad incremental estimada para teduglutide comparado con cuidado estándar es 218.187,7 €, por año de vida ajustado por calidad ganada para adultos<sup>8</sup>.

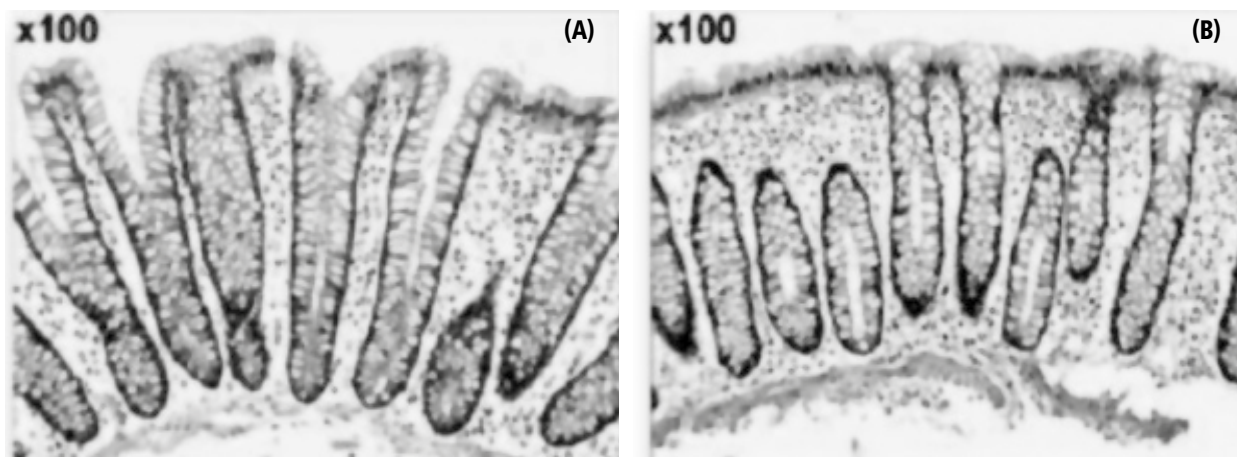
En este caso, como sucede en los ensayos pivotaes y estudios de extensión (STEPS y STEPS-2,3) se consiguió una reducción del aporte de volumen de la nutrición parenteral y de la fluidoterapia<sup>9</sup>. La paciente toleró la medicación sin efectos no deseados graves, solo destacar la distensión abdominal y una reacción en el lugar de la inyección de carácter leve-moderado.

A pesar de ello, es necesario un mayor seguimiento para valorar el impacto de este tratamiento a largo plazo. La formación de equipos multidisciplinarios en el manejo de este tipo de pacientes es esencial, junto con un adecuado empoderamiento del paciente.

**Tabla 1. Dosis de teduglutide para el paciente adulto: 0,05 mg/kg/día**

Peso corporal	Cantidad de fármaco	Volumen de inyección de fármaco reconstituido
38-41 kg	2,0 mg	0,20 ml
42-45 kg	2,2 mg	0,22 ml
46-49 kg	2,4 mg	0,24 ml
50-53 kg	2,6 mg	0,26 ml
54-57 kg	2,8 mg	0,28 ml
58-61 kg	3,0 mg	0,30 ml
62-65 kg	3,2 mg	0,32 ml
66-69 kg	3,4 mg	0,34 ml
70-73 kg	3,6 mg	0,36 ml
74-77 kg	3,8 mg	0,38 ml
78-81 kg	4,0 mg	0,40 ml
82-85 kg	4,2 mg	0,42 ml
86-88 kg	4,4 mg	0,44 ml
90-93 kg	4,6 mg	0,46 ml



**Figura 1. Corte histológico del tejido intestinal en una paciente síndrome intestino corto (A) y en una persona sin afectación (B)**

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:85-135.
2. M.D. Ballesteros Pomar, A. Vidal Casariego. Short bowel syndrome: Definition, causes, intestinal adaptation and bacterial overgrowth. *Nutr Hosp*, 22 (2007), pp. S74-S85.
3. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 2003;124:1111-1134.
4. Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Feb 4;7(2):e142. doi: 10.1038/ctg.2015.69. PMID: 26844839; PMCID: PMC4817413.
5. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt KH, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker H, Pascher A, Pape UF. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr.* 2019 Aug; 38(4):1745-1755. doi: 10.1016/j.clnu.2018.07.030. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30145039.
6. Nutrición parenteral domiciliaria. *Revista El Farmacéutico.* Mayo 2016. Depósito legal: B. 38994-90 ISSN: 0214-4697. Disponible en: [https://senpe.com/documentacion/monografias/Farma\\_Hosp\\_176.pdf](https://senpe.com/documentacion/monografias/Farma_Hosp_176.pdf) [Consultado 20/04/2021]
7. Medina Guerrero A, Montero Hernández M, Gil Borrás R, Bellver Albertos M, Soler Company E. Evolución clínica de un paciente con síndrome de intestino corto en tratamiento con teduglutida. *Rev. OFIL·ILAPHAR* 2019.
8. National Institute for Health Care and Excellence. Short bowel syndrome teduglutide [ID885]. In development [GID-TA10048]. Expected publication date: 25 april 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10048> [Consultado: 21/12/2017].
9. Vipperla K, O'Keefe SJ. Study of teduglutide effectiveness in parenteral nutrition-dependent short-bowel syndrome subjects. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;7(8):683-7. doi: 10.1586/17474124.2013.842894. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24134154.



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

# Acute seizure crisis after an unexpected sudden hypomagnesemia

PHARM D MARTÍNEZ DE LA PLATA JE<sup>1</sup>, M PHARM CANTO MANGANA J<sup>1</sup>, M PHARM HERRERA EXPÓSITO M<sup>1</sup>, MD GÓMEZ DE OÑA J<sup>2</sup>

1 Pharmacy Services

2 Critical Care Unit

Hospital de Poniente de Almería (Spain)

Fecha de recepción: 16/06/2021 - Fecha de aceptación: 12/07/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100018>

## SUMMARY

Hypomagnesemia, one of the most common underdiagnosed metabolic disorders in patients admitted to Postoperative Intensive Care. It is associated with presence of hypocalcemia, hypokalemia, and alkalosis. Severe magnesium deficiency can trigger life-threatening cardiac and neurological disorders however those clinical effects have not been reported immediately after surgery or magnesium infusion cessation.

We present a case of women who had several switch-off episodes and generalized sudden seizures secondary to hypomagnesemia without any metabolic disturbances, even

after replenishing magnesium levels.

It underlines the importance, of continuous patient's motorization who undergoes intestinal elective surgery and gene screening.

Although this side effect has been reported, evidence not showed the immediacy of our case and different course than expected due to concomitant electrolytes disturbances were not found. Magnesium deficiency should be taken in patients undergoing elective bowel surgery with greater resection than 50 centimeters. This deficiency may occur as single electrolyte disturbance with sudden onset.

Key words: **Hypomagnesemia, seizures, intensive care.**

## *Crisis convulsiva aguda después de una hipomagnesemia repentina inesperada*

### RESUMEN

La hipomagnesemia es uno de los trastornos metabólicos infradiagnosticados más frecuentemente en pacientes ingresados en cuidados intensivos postoperatorios. Se asocia con la presencia de hipocalcemia, hipopotasemia y alcalosis. La deficiencia severa de magnesio puede desencadenar trastornos cardíacos y neurológicos potencialmente mortales, sin embargo, esos efectos clínicos no

han sido identificados de una manera inmediata tras la cirugía o el cese de la infusión de magnesio.

Presentamos el caso de una mujer que tuvo varios episodios de desconexión y crisis comiciales repentinas generalizadas secundarias a hipomagnesemia, sin alteraciones metabólicas, incluso después de reponer los niveles de magnesio.

Casos como el que presentamos, destaca la importancia de la motorización

continua del paciente sometido a cirugía intestinal electiva y un cribado genético. Aunque este efecto secundario ha sido reportado, la evidencia no mostró la inmediatez de nuestro caso y no se encontró un curso diferente al esperado debido a alteraciones electrolíticas concomitantes. La deficiencia de magnesio debe tomarse en serio en pacientes sometidos a cirugía intestinal electiva con resección mayor de 50 centímetros. Esta deficiencia puede ocurrir como una alteración electrolítica única con inicio repentino.

Palabras clave: **Hipomagnesemia, crisis comiciales, cuidados intensivos.**

## INTRODUCTION

Hypomagnesemia is a rare biochemical alteration in outpatients, however up to 12%<sup>1</sup> of hospitalized patients can be detected, being is one of the most commonly underdiagnosed metabolic disorders in patients admitted to Postoperative Intensive Care Units. Hypomagnesemia symptoms usually start with serum concentration below 1.2 mg/dL. Frequently it is associated with the presence of hypocalcemia, hypoka-

lemia, and metabolic alkalosis. Total parenteral and enteral nutrition, diuretics and nephrotoxic drugs, diarrhea and hypoalbuminemia play an important role on its onset. Recently, different authors have described several cases of symptomatic hypomagnesemia associated with the prolonged use of proton pump inhibitors (PPIs)<sup>2</sup>. A severe magnesium deficiency can trigger life-threatening cardiac and neurological disorders<sup>3</sup>.

We present a case of acute seizure crisis in women who underwent resection of the small bowel secondary to umbilical hernia. After two months of admission, she presented several switch-off episodes and generalized seizures. Imaging tests did not show structural damage. Laboratory tests highlighted severe hypomagnesemia.

During admission, she had difficult-controlled diarrhea, probably malabsorption related. Despite metabolic and nutritional complication secondary to bowel resection usually appear months after post-surgery, it is rare come across with severe electrolytes disorders due to the reduction of the intestinal absorptive surface during the immediate postoperative period.

### CLINICAL REPORT

46-year-old woman with a history of obesity and stage IIa cervical carcinoma operated in 2012, without current cancer treatment, who on 28 July 2019 was admitted to the General Surgery Service due to symptoms of abdominal pain and hemodynamic instability, classified as an acute abdomen.

She underwent emergency surgery for peritonitis secondary to intestinal ischemia in relation to intestinal obstruction due to left paraumbilical internal hernia, as a consequence of previous gynecological surgery. Ileocecal resection of the ischemic loop and jejunal latero-lateral anastomosis were performed.

The postoperative period was torpid requiring admission in the Critical Care Unit (CCU) for hemodynamic and respiratory support secondary to septic shock.

She remained in the CCU two months, during which time she presented multiple infectious complications, including several episodes of ventilator-associated pneumonia, caused by multiple germs (*Citrobacter freundii*, *Klebsiella varicola*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii*) receiving multiple antibiotic therapy cycles. In addition, she presented diarrhea in the context of adynamic ileus, related to the prolonged use of opioids, neuromuscular blocking agents, and malabsorption with loss of nutrients as a consequence of jejunal resection. Bacterial origin of diarrhea was ruled out.

Nutritional support was initiated on CCU, initially total parenteral nutrition according with her macronutrients and electrolytes requirements and then enteral nutrition maintaining an optimal hydroelectrolytic and nutritional status.

On 28<sup>th</sup> of September patient was discharge from CCU to general surgery ward, tolerating oral intake and meeting her nutritional requirements. The same day in the afternoon patients had a generalized tonic-clonic seizure episode, requiring benzodiazepines and readmission to CCU. Head CT scan did not show acute injuries. In the blood tests, severe hypomagnesemia stands out after cessation of intravenous magnesium infusion (table 1). Vitamin D, phosphorus, calcium and sodium plasma levels were normal.

Magnesium levels were restored by intravenous magnesium sulphate infusion, with no new seizures. She was discharged again to general surgery ward at 48 hours with magnesium levels in the normal range.

Following days she had watery diarrhea. Clostridium difficile toxine and stool culture were negative. Blood test showed fecal calprotectin elevated in relation with surgery.

On bloods test, magnesium levels showed a progressive decrease probably diarrhea related, prescribing oral supplements.

On October 11<sup>th</sup>, patient had abdominal pain, poor general health, excessive sweating and hemodynamic instability. Abdominal CT scan was performed showing complete bowel obstruction, requiring urgent surgical treatment. Surgical team found intestinal plastron with adhesive closed-loop small bowel obstruction in hepatic flexure and ileum wall ischemia. Wide ileocecal resection and a new latero-lateral anastomosis to right colon were performed.

No incidents were recorded during postoperative evolution until next day (12<sup>th</sup> October) when patient had an absence seizure episode without other neurological foci. Given the history of hypomagnesemia, 12.5 mEq of magnesium were administered. Patient improved immediately her consciousness level. Electrocardiogram did not show any alteration.

After 24 hour of stability, patient was discharged again to surgical ward with magnesium supplements. On 31<sup>th</sup> of October patient was discharged home with magnesium oral supplement and she had not any seizure episode.

Karch y Lasagna and Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale was conducted<sup>4-5</sup>, obtaining definite as result. In addition, medicines review was performed, including all the medicines prescribed during her admission, ruling out medicines related hypomagnesemia. Medicines may cause magnesium alteration were furosemide<sup>6</sup>, however this drug started 2 days after of magnesium levels abnormalities. Patient was on omeprazole, which one has been reported as a hypomagnesemia cause<sup>1</sup>. However scientific evidence shows this side affects after at least one year treatment and our patient only had 15 days on it.

### DISCUSSION

Hypomagnesemia has been reported up to 12% of hospitalized patients<sup>7</sup>. It may go undetected because is not often measured in routine blood tests. Clinical symptoms usually appear with serum levels below 1.2 mg/dL and is usually associated with other electrolytes disturbances as hypocalcaemia and hypokalaemia.

Our patient had serum vitamin D and electrolytes in range and magnesium levels were above 1.2 mg/dL although, they were replenished by intravenous infusion. The required magnesium dose depended on serum levels and clinical symptoms due to sudden onset of symptoms after magnesium infusion discontinuation.

The main problem in our patient was the diarrhoea. However there are not reports proposing immediate magnesium deficiency after stop supplement infusion even with diarrhoea controlled as our case.

Our case underlines the importance of continuous monitoring of patient who undergoes intestinal elective surgery and according to new theories, gene screening<sup>7</sup>. Although this side effect has been reported, evidence has not showed with the immediacy of our case and with different course than expected due to concomitant electrolytes disturbances were not found.

To sum up, magnesium deficiency should be taken into account in patients undergoing elective bowel surgery with a resection greater than 50 centimeters. In addition, this deficiency may occur as single electrolyte disturbance with sudden onset.

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

**Table 1. Plasma magnesium concentration**

Date	27/09/2019	30/09/2019	02/10/2019	04/10/2019	12/10/2019	13/10/2019
Magnesium (mg/dL)	1,69	2,71	1,5	2,37	1,2	2,1

**BIBLIOGRAPHY**

- Panahi Y, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ghaini MR, Abdollahi M, Sharifzadeh M, Ahmadi A, Rajaei SM, Sahebkar A. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *EXCLI J*. 2017 Apr 5;16:464-482. doi: 10.17179/excli2017-182. PMID: 28694751; PMCID: PMC5491924.
- Bhana A, Waters MJ, Fazal MW, Kimber T. Pantoprazole-induced hypomagnesaemia causing cerebellar syndrome and seizures. *Intern Med J*. 2017 Apr;47(4):467-468. doi: 10.1111/imj.13388. PMID: 28401712.
- Chen BB, Prasad C, Kobrzynski M, Campbell C, Filler G. Seizures Related to Hypomagnesemia: A Case Series and Review of the Literature. *Child Neurol Open*. 2016 Oct 27;3:2329048X16674834. doi: 10.1177/2329048X16674834. PMID: 28503619; PMCID: PMC5417264.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154. PMID: 7249508.

- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Mar;21(3):247-54. doi: 10.1002/cpt.1977213247. PMID: 837643.
- Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances. *J Clin Neurol*. 2016 Jan;12(1):21-33. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.21. PMID: 26754778; PMCID: PMC4712283.
- Schlingmann KP, Bandulik S, Mammen C, Tarailo-Graovac M, Holm R, Baumann M, König J, Lee JJY, Drögemöller B, Imminger K, Beck BB, Altmüller J, Thiele H, Waldegger S, Van't Hoff W, Kleta R, Warth R, van Karnebeek CDM, Vilsen B, Bockenhauer D, Konrad M. Germline De Novo Mutations in ATP1A1 Cause Renal Hypomagnesemia, Refractory Seizures, and Intellectual Disability. *Am J Hum Genet*. 2018 Nov 1;103(5):808-816. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.004. PMID: 30388404; PMCID: PMC6218849.



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

# Implementación de una herramienta estructurada para selección de pacientes clínicos con alta necesidad de seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo

SCOLARI MJ

Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Británico de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 05/06/2021 - Fecha de aceptación: 07/07/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100019>

Señor Director:

La dotación de farmacéuticos en los hospitales de Argentina es, en general, insuficiente para satisfacer las demandas terapéuticas de los pacientes. Esto supone una alta exigencia del profesional para proporcionar tratamientos óptimos en tiempo y forma. Nuestro equipo de farmacia clínica no está eximido, desde luego, de esta situación. En nuestra institución, realizamos seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a todos los pacientes internados en cualquier área del hospital, todos los días del año, las 24 horas del día. Por esta razón, en 2020 presentamos en su revista una propuesta de herramienta que permite seleccionar pacientes clínicos, con internación de hasta 24 horas, en función de su necesidad de requerir SFT exhaustivo (ANSFTE)<sup>1</sup>. La misma posee 2 resultados: alta necesidad de SFTE (ANSFTE) o baja necesidad (BNSFTE). Lo observado en el estudio fue por demás alentador, ya que la herramienta permitió discriminar en partes prácticamente iguales entre ambos grupos de pacientes. Esto supondría una optimización del tiempo destinado al SFT dedicado por cada farmacéutico. No solo eso, hemos determinado variables que han permitido validar los resultados de la herramienta como ser, la estancia hospitalaria, los reingresos y las muertes en cada grupo. Esto nos permitió concluir que la calidad de atención fue conservada. El motivo de la presente es transmitirle los resultados obtenidos durante la implementación de la herramienta publicada originalmente, con una pequeña optimización, durante los meses de diciembre 2020 y febrero 2021. La metodología de trabajo fue idéntica a la del trabajo original<sup>1</sup>. La optimización consistió en no considerar de riesgo de ANSFTE a los pacientes, menores de 65 años, con indicación de aminoglucósidos o vancomicina prescritos, únicamente, como profilaxis peri operatoria. El resto de la herramienta permaneció inalterada<sup>1</sup>.

Los resultados fueron:

- Total pacientes evaluados = 784
- Sexo masculino = 54,1%
- Mediana de edad = 59,8 años SD = 19,7 años
- Porcentaje de pacientes de 65 años de edad o más = 47,7%
- Pacientes con motivo de ingreso clínico = 30,9%
- Pacientes con motivo de ingreso infeccioso = 44,6%
- Pacientes con motivo de ingreso quirúrgico = 24,5%
- Tiempo de estancia promedio de pacientes ANSFTE = 6,1 días
- Tiempo de estancia promedio de pacientes BNSFTE = 3,3 días
- Cantidad de primeras interurrencias no relacionadas con el motivo de ingreso detectadas en pacientes BNSFTE = 35
- Tiempo hasta la primera interurrencia en pacientes BNSFTE = 4,1 días
- Cantidad de reingresos: 47 (44 correspondieron a pacientes ANSFTE)
- Cantidad de muertes: 30 (26 correspondieron a pacientes ANSFTE)

Como podrá ver en la tabla 1, los resultados son muy similares a los obtenidos con la herramienta original. Existen algunas diferencias significativas entre los mismos, de índole descriptiva, que no impactan en la conclusión de la herramienta, lo cual se explica exclusivamente por la mayor cantidad de pacientes incluidos en esta cohorte. De hecho acerca de lo que en el trabajo original se definieron como factores de riesgo para ANSFTE, en base al *odds ratio* e intervalo de confianza del 95% calculado, se observó que para esta implementación los mismos se mantuvieron dentro de la misma magnitud (ver tabla).

**Tabla 1. Comparación de resultados entre la herramienta original<sup>1</sup> y la optimizada luego de la implementación**

Variable	Original	Optimizada	p	Original	Optimizada	p	Original	Optimizada
	ANSFTE			BNSFTE			OR (IC95)	OR (IC95)
<b>Sexo</b>								
Femenino (%)	42,3	38,8	0,4	60,6	53,4	0,1	0,48 (0,34-0,66)	0,7 (0,55-0,88)
Masculino (%)	57,7	61,2	0,02	39,4	46,6	0,0006	2,09 (1,51-2,90)	1,54 (1,23-1,92)
<b>Edad</b>								
65 años o más (%)	64,4	67,8	0,5	21,9	26,8	0,007	6,46 (4,48-9,30)	3,49 (2,63-4,37)
Menor a 65 años (%)	35,6	32,2	0,5	78,1	73,2	0,01	0,15 (0,11-0,22)	0,35 (0,28-0,45)
<b>Tipo de ingreso</b>								
Clínico (%)	37,1	41,0	0,04	15,7	20,3	0,01	3,17 (2,13-4,71)	2,39 (1,79-3,20)
Infeccioso (%)	45,1	43,0	0,3	53,3	46,4	0,5	1,01 (0,78-1,31)	0,96 (0,75-1,21)
Quirúrgico (%)	17,8	16,0	0,7	31,0	33,3	0,02	0,48 (0,33-0,71)	0,46 (0,33-0,63)
<b>Tiempo de estancia promedio (días)</b>	6,4	6,1	1	3,2	3,3	1	NA	NA
<b>Intercurrencias no relacionadas (n)</b>	NA	NA	NA	28	35	0,5	NA	NA
<b>Reingresos (n)</b>	38	44	0,7	2	3	1	NA	NA
<b>Muertes (n)</b>	22	26	0,7	3	4	1	NA	NA

ANSFTE: alta necesidad de seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo; BNSFTE: baja necesidad de seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo; NA: no aplica; OR: *odds ratio*; IC95: Intervalo de confianza del 95%.

Más allá de estos hallazgos, considero muy importante orientar al farmacéutico que emplea la herramienta sobre qué conductas serían las recomendadas para cada resultado.

La propuesta sería la siguiente:

#### Pacientes BNSFTE

Se observará durante el seguimiento:

- Antecedente de alergia
- Nivel de potasio sérico
- Creatinina sérica (con su respectivo clearance de creatinina)

Se analizará en la prescripción:

- Dosis de medicamentos
- Idoneidad de la indicación de protección gástrica
- Idoneidad de la indicación de tromboprolifaxis
- Presencia de medicamentos para los cuales el paciente sea alérgico

#### Pacientes ANSFTE

Se observará durante el seguimiento:

- Antecedente de alergia
- Ionograma completo
- Creatinina sérica (con su respectivo clearance de creatinina)
- Coagulograma completo
- Recuento de plaquetas, de glóbulos blancos (con el respectivo porcentaje de neutrófilos) y hematocrito
- Hepatograma completo
- Electrocardiograma (si está disponible)

- Cultivos realizados (si corresponde)
  - Presencia de sonda nasogástrica, nasointestinal u ostomías
  - Necesidad de estudios complementarios adicionales
  - Ocurrencia de reacciones adversas
  - Niveles en sangre de medicamentos de bajo índice terapéutico.
- Se analizará en la prescripción:
- Dosis de medicamentos (considerando falla de órganos)
  - Idoneidad de la indicación de protección gástrica
  - Idoneidad de la indicación de tromboprolifaxis
  - Frecuencia de administración de medicamentos
  - Medicamentos faltantes (incluyendo medicación habitual/crónica del paciente)
  - Medicamentos prescritos innecesariamente
  - Duración de los tratamientos con corticoides, analgésicos, medicamentos sintomáticos (antieméticos, laxantes, antidiarreicos, antihistamínicos, entre otros) y/o antimicrobianos
  - Formas farmacéuticas empleadas
  - Vías de administración
  - Interacciones medicamentosas
  - Indicación repentina de medicamentos que podrían tratar una reacción adversa y/o intoxicación (corticoides endovenosos u orales, antihistamínicos endovenosos u orales, antídotos, laxantes, entre otros)
  - Presencia de medicamentos para los cuales el paciente sea alérgico

Dichas recomendaciones son las consensuadas dentro del procedimiento de validación farmacéutica de nuestro Servicio de Farmacia para los pacientes bajo SFT. A diferencia de lo presentado por colegas colombianos<sup>2</sup>, donde los pacientes con baja necesidad son excluidos del SFT, en nuestro caso todos los pacientes lo reciben, con pautas claras para cada grupo. A esto se suma que hemos otorgado una validez de la herramienta, cuando su resultado es BNSFTE. Dicha validez está dada por el tiempo en el que ocurre una intercurencia no relacionada con el motivo de ingreso del paciente. Al igual que en el trabajo original, la validez se estableció en 3 días. Esto significa que el farmacéutico a cargo del paciente, debe volver a evaluar la necesidad de seguimiento del mismo, pasados tres días de haber empleado la herramienta por última vez.

Tras esta implementación, puedo concluir que la herramienta desarrollada posee un comportamiento estable y robusto. Por esto recomiendo su uso en instituciones que crean poder beneficiarse con su empleo.

Aún queda desarrollar una estrategia para aquellos pacientes que tengan internación superior a las 24 horas, con los cuales un farmacéutico clínico tenga contacto por primera

vez. Por el momento, esta debilidad se soslaya por aplicación reiterada de la herramienta disponible. Si bien la intención es trabajar en el futuro en el desarrollo de un instrumento que contemple características específicas del paciente con internación prolongada, considero lo aquí presentado un recurso útil y práctico para el farmacéutico que inicia su camino en el hospital o cuenta con poca experiencia en el ámbito de la farmacia clínica.

*Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.*

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Scolari MJ, Primerano FA, Jaureguiberry PC. Desarrollo de una herramienta estructurada y un sistema de puntuación para detectar pacientes clínicos con alta necesidad de seguimiento farmacoterapéutico exhaustivo: presentación inicial. Rev. OFIL-ILAPHAR 2020 [first on line].
2. Moreno-Echeverri AM, Cárdenas-Garzón IA, Montano-Ávila MP, Naranjo-Rodríguez, Montoya-Carrillo AM. Diseño de una herramienta para la evaluación del riesgo farmacoterapéutico en los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario La Samaritana. Rev. OFIL-ILAPHAR 2019;29(4):266-69.



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

# Perspectiva de la situación actual del farmacéutico hospitalario en Barranquilla - Colombia

**ARROYO MONTERROZA DA**

Grupo de Investigación en Farmacia Asistencial y Farmacología (GIFAF). Universidad del Atlántico. Barranquilla (Colombia)

Fecha de recepción: 20/10/2021 - Fecha de aceptación: 15/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100020>

Sr. Director:

La ciudad de Barranquilla está situada al norte de Colombia, la cual está implementando un proceso de fortalecimiento en la profesión farmacéutica, generando gran demanda sobre los profesionales en instituciones prestadoras de salud; este proceso ha permitido que nuestra profesión mantenga una mirada en servicios orientados al ajuste y adecuación de medicamentos en centrales de productos estériles, actividades de reempaque, reenvase, preparación de nutriciones parenterales totales, en cumpliendo con la resolución 0444 de 2008<sup>1</sup>, perdiendo nuestra orientación al paciente y sus necesidades en salud.

Así mismo los servicios farmacéuticos hospitalarios deben ejecutar procesos asistenciales orientados "al paciente" reglamentado por la resolución 1403 de 2007<sup>2</sup>, como procesos especiales que incluye la farmacovigilancia y la atención farmacéutica, pero la realidad es otra; las entidades regulatorias como el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), exige de carácter obligatorio el programa de farmacovigilancia, así como entidades gubernamentales y distritales como las secretarías de salud y entidades promotoras de salud (EPS), esto ha generado un fortalecimiento en esta rama de la epidemiología; contemplado en las norma en mención, pero no se hace cumplir la norma con el rigor para exigir el cumplimiento de los programas de atención farmacéutica.

Existe una confusión conceptual, porque se tiene entendido que realizar atención farmacéutica es solo realizar la práctica de seguimiento farmacoterapéutico, y que esta última es una práctica orientada a la búsqueda de interacciones medicamentosas. Pero aun cuando en la normatividad se mencione atención farmacéutica, no se describe una frase clave como "morbimortalidad asociada a los medicamentos" definido por primera vez en 1990 por Hepler y Strand en su artículo "Oportunities and responsibilities in pharmaceutical Care"<sup>3</sup>, y aun cuando han transcurrido 30 años desde que se originó ese término, aún no se contempla en nuestra normatividad, por lo que existe un vacío para su adaptación e implementación rigurosa.

Quiero destacar que nuestra profesión padece de una falta de identidad, porque los Químicos Farmacéuticos título reconocido en Colombia, los idóneos y responsables del medicamento nos hemos autodenominado químicos, este último título son los profesionales que no pertenecen al área de la salud, lo cual ha originado conflictos desde el punto de vista laboral con solicitudes de esta área que requieren al profesional Químico y no los Químicos Farmacéuticos como nuestra profesión para actividades farmacéuticas. Además en este panorama también otro desorden de identidad de los auxiliares de farmacia y regentes de farmacia, los cuales han tomado los servicios farmacéuticos de baja y mediana complejidad, a los cuales accede la mayoría de la población de atención primaria, por lo cual se han autoproclamado como Farmacéuticos, logrando así que algunos realicen atención farmacéutica sin argumentos en competencia del conocimiento del medicamento desde el punto de vista de la farmacoterapia.

Por tanto realizo un llamado a la comunidad farmacéutica a repensar y reorientar la necesidad para la comunidad con la presencia del Químico Farmacéutico que ofrezca sus servicios profesionales.

*Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Colombia. Ministerio de la protección social. Resolución 0444 de 2008, Febrero 12, Por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones. Bogotá: El Ministerio; 2008.
2. Colombia. Ministerio de la protección social. Resolución 1403 de 2007, Mayo 14, por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de condiciones Esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones. Bogotá: El Ministerio; 2007.
3. Hepler C. Strand L. Oportunities and responsabilidades en la Atención Farmacéutica. Pharm Care Esp. 1999;1:35-47.



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



# Lo que trajo la pandemia, implementación de un nuevo servicio farmacéutico, en farmacias asistenciales chilenas

**SANTIBAÑEZ P**

Dirección de Servicio de Salud Valdivia. Farmacéutica jefe departamento farmacia y droguería. Especialista en Salud Pública (Chile)

Fecha de recepción: 13/09/2021 - Fecha de aceptación: 13/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100021>

Sr. Director:

Durante el comienzo de esta emergencia sanitaria las farmacias asistenciales de todo Chile se vieron enfrentadas a la adaptación de sus procesos internos para hacer frente principalmente, a la entrega de una nueva prestación: *la entrega de medicamentos a domicilio*. Comenzando sin recursos adicionales y obligando a rediseñar sobre la marcha, todos los trabajadores de farmacia se volcaron a un trabajo en equipo que, desde esta fecha, permite dar respuesta a las nuevas exigencias.

Es así como a un año del comienzo de la pandemia en Chile, ya se han entregado miles de medicamentos directo en las casas de los pacientes, sólo en la Región de Los Ríos las cifras de un año superan 500.000 prescripciones, pero ¿qué sabemos de la efectividad de aquello para la compensación de sus enfermedades o de su mejoría en su calidad de vida? En muchos casos muy poco, las consultas y controles en la Atención Primaria de Salud han disminuido significativamente, datos del DEIS muestran una disminución del 50%, de un total de 5.232.960 prestaciones anuales en toda la atención primaria del país el 2019 a sólo 2.123.895<sup>1</sup> el 2020 de controles asociados a enfermedades cardiovasculares a la población con factores de riesgo y/o enfermos de diabetes, hipertensión, lo que significa que los que acceden a un seguimiento telefónico o presencial, son sólo la punta del iceberg. Idéntica realidad tienen las estadísticas de ingresos de pacientes al programa cardiovascular que caen un 46%<sup>1</sup>, con respecto al año 2019. Esto muestra un claro retroceso al aseguramiento del acceso a salud en Chile.

## La realidad de la salud de Chile antes de la pandemia

El año 2017 se realizó en Chile la última encuesta nacional de salud (ENS), la cual, muestra cifras de enfermedades crónicas con una alta prevalencia, el 30,8% de los mayores de 45 años cursan con un riesgo cardiovascular moderado y un 34,6% riesgo elevado, mientras que el síndrome metabólico tiene una prevalencia del 40,1% a nivel nacional, esto obliga a dirigir las políticas públicas hacia un abordaje de estas enfermedades<sup>2</sup>.

Sumado a esto se debe considerar el envejecimiento de nuestra población, según los datos del censo 2017, Chile

está envejeciendo aceleradamente, por cada 100 personas mayores que había en edad de trabajar el 1992 había 10 adultos mayores dependientes, al 2017 existen 17 adultos mayores dependientes. Los mayores de 65 años representan en esta medición el 11,4% del total de personas del país.

Por otra parte, y en el tema de medicamentos podemos referir los resultados de la ENS 2010, que muestra que el consumo de más de cinco medicamentos en la población chilena era de un 35,3% mientras que en la medición del 2017 los resultados mostraron que un 37% consume más de cinco medicamentos de forma diaria<sup>2</sup>, concepto que hoy la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce como polifarmacia.

La morbilidad, relacionada con la edad y la discapacidad en los adultos mayores aumentará el uso de medicamentos. El riesgo de polifarmacia tiene una especial preocupación en esta población por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad y la enfermedad<sup>3,4</sup>.

Desde el punto de vista clínico-social la consecuencia más compleja para las familias que tienen un adulto mayor es que la polifarmacia es un factor predisponente y gatillante de delirium. En este ámbito hoy se acuña en la literatura lo que se conoce como desprescripción, concepto que apunta a la utilización mínima de medicamentos que lleven al justo equilibrio del beneficio-riesgo.

## Estadísticas en Chile

Reconociendo la epidemiología de nuestro territorio, es importante mirar cómo el farmacéutico ha aportado a la recuperación de la salud, en este punto, los datos oficiales no favorecen al análisis retrospectivo, debido a que sólo contamos con datos desde el año 2018, en donde se incorporó en los registros mensuales de salud monitoreadas por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud, la producción de prestaciones realizadas por los químicos farmacéuticos. Podemos mencionar que el año 2019<sup>1</sup> se realizaron 66.186 revisiones de medicación con entrevistas al paciente, 31.154 educaciones farmacéuticas y 151.473 seguimientos farmacoterapéuticos, cifras superadas con creces el 2020 en donde solo esta última registra 1.332.644 prestaciones realizadas.

A pesar de este paso importante en la visualización de las actividades realizadas, es importante transitar no sólo en mejorar los registros, sino también en indicadores que den cuenta de su calidad, en la lógica de la mejora continua de los servicios de salud.

### **Telefarmacia el nuevo desafío mundial**

Esta nueva prestación farmacéutica, tiene desarrollos diversos en el mundo, en España, han existido bastantes avances, en donde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publica un documento consenso, creado el 2020, en el que define al concepto de telefarmacia:

*“La telefarmacia es la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación”<sup>5</sup>.*

Considerando la definición propuesta, la telefarmacia abarca como principales actividades llevadas por químicos farmacéuticos, las siguientes: validación terapéutica, revisión de historial clínico, consulta de atención farmacéutica, seguimiento de la adherencia, formación e información sobre medicamentos, coordinación con profesionales de salud a nivel intra y extrainstitucional y evaluación de resultados en salud.

Hasta hace algún tiempo muy pocos se habían propuesto el desarrollo de servicios farmacéuticos a distancia, hoy la telefarmacia es un concepto que toma forma e importancia, llegar a los domicilios y monitorear adherencia, reacciones adversas, entre otras, para quienes reciben tratamientos crónicos, u otras terapias, y el impacto que puede tener para la enorme cantidad de pacientes bajo control de todo el país. El tercer reto mundial por la Seguridad del Paciente “Medicación sin daños” lanzado en 2017 por la Organización Mundial de Salud (OMS), tiene como objetivo general reducir los daños evitables relacionados al uso de medicamentos<sup>6,7</sup>. Para cumplir con ese objetivo, se pone énfasis en relevar a la polifarmacia (tratada en el último número del Boletín de ISMP Brasil), y la transición del cuidado<sup>6-8</sup>, lo que nos lleva a un tamaño desafío para los apenas 1.400 profesionales que se despeñan en el sistema público de salud chileno.

En síntesis, la entrega de medicamentos a domicilio ha sido una de las medidas puestas en marcha en todo el mundo durante la pandemia, tal y como ha recomendado la Federación Farmacéutica Internacional (FIP) a los gobiernos, principalmente para servir a los grupos más vulnerables, implantado en Portugal, Italia, España, Reino Unido y Chile, entre otros, respondiendo al llamado de apoyo para que los farmacéuticos sean aliados esenciales en esta crisis sanitaria mundial.

*Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflicto de intereses.*

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. MINSAL, Departamento Estadística e Información en Salud.
2. MINSAL, Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Primeros Resultados. Santiago; 2017.
3. Lim L, McStea M, Chung W, Nor Azmi N, Abdul Aziz S, Alwi S, et al. Prevalence, risk factors and health outcomes associated with polypharmacy among urban community-dwelling older adults in multi-ethnic Malaysia. PLOS ONE. 2017;12(3):e0173466.
4. Passi A, Margozzini P, Valenzuela E, Hoyl T, Marín P, Carrasco M, et al. Uso inapropiado de medicamentos en adultos mayores: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010.
5. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. Farm Hosp. 2020;44(4):174-81.
6. World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. [acceso en enero 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHOHS-SDS-2017.6-eng.pdf>.
7. Instituto para Prácticas Seguras No Uso de Medicamentos. Desafío global de segurança do paciente: medicação sem danos [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2018;7(1):1-8. [acceso en enero 2019]. Disponible en: <https://www.ismp-brasil.org/site/wpcontent/uploads/2018/02/ISMPBrasilDesafioGlobal.pdf>.
8. Instituto para Prácticas Seguras No Uso de Medicamentos. Polifarmácia: quando muito é demais? [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2018;7(3):1-8. [acceso en enero 2019]. Disponible en: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/12/541-BOLETIMISMP-NOVEMBRO.pdf>.



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



***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.



La imagen mostrada contiene modelos y se utiliza exclusivamente para fines ilustrativos. Janssen-Cilag, S.A. © JC 2020



EM-47020 - Noviembre 2020

# 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.

