

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 33 N°2

Editoriales

Es personal

Ferrando Piqueres R. 111

Inteligencia artificial y farmacia hospitalaria:

El futuro ya está aquí

Poveda-Andrés JL, Beltrán García I, Poveda-Gozávez P. 113

Futuro del farmacéutico/a en el soporte nutricional

Cardona Pera D 115

Artículos Especiales

Hola Chat GPT, ¿Qué hace una inteligencia artificial como tú en una farmacia hospitalaria como ésta?

Montero Delgado JA, González Pérez Y 117

Originales

La regulación de la eutanasia en España y el farmacéutico de hospital: estado de la cuestión

Julia Sánchez-Gundín, Violeta Lafarga-Lapieza, Dolores Barreda-Hernández, Ana Mulet-Alberola, Enrique Soler-Company. 121

Análisis de las prescripciones y dispensaciones de psicofármacos en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza, Argentina

Hariyo RE, Panini AC, Teves MR, Calderón CP. 127

Introducción de biosimilares anti-TNF e impacto económico en un hospital de tercer nivel

González Franco RM, Gómez Gómez D, Valero Domínguez M 134

Adverse drug events related to extemporaneous compounding medicines

De Freitas Santana G, Massae Toma M, Rubens De Nadai T, Benzi Jrl, De Carvalho Mastroianni P 141

Efectividad y eficiencia de la dalbavancina en condiciones reales de uso

Lorente Furió O, Abril López De Medrano V, Pitarch Fabregat J, Herrero Rodríguez P, García Campos A, Ortega García MP. 149

Vitamina C, tiamina e hidrocortisona: ¿aliados en shock séptico?

Anguita Montenegro B, Martínez-Galán Fernández L, Pérez Serrano R, Gil Trujillo S, Vicente Sánchez P, Luque Jiménez M. 154

Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 hospitalised patients through the minimum basic data set

Oterino-Moreira I, Sanz Márquez S, Zhan Zhou E, Martínez Simón JJ, Morales Catalán MC, Lorenzo Martínez S, Pérez Encinas M 161

Evaluación del focus group con farmacéuticos realizado en el proyecto "Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco"

Montaner Abasolo MC, Crespo Garrido S, González Vázquez MC, Soler Company E, López Guzmán J. 169

Revisión

Medicamentos inductores a reacciones cutáneas severas reportados en países de Iberoamérica

Bolaños Rosales DM, Xajil Ramos LY, González Salazar LS 174

Revisión bibliográfica sobre la Gestión Integral de la Farmacoterapia en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología

Alañón Pardo MM, Martín Clavo S 182

Casos Clínicos

Atrial fibrillation and QT prolongation after a single dose of hydroxychloroquine

Aznar García M, Canto Mangana J, Martínez De La Plata JE 206

Trombocitopenia asociada a ceftarolina en combinación con daptomicina: a propósito de dos casos

Pinilla Rello A, Huarte Lacunza R, Magallón Martínez A, Cazorla Poderoso L 209

Efectividad cemiplimab en el cáncer de células escamosas, a propósito de un caso

Tejedor Tejada E, Fernández Freire A 212

Cartas al director

Centros de investigación por contrato en la conducción de ensayos clínicos

Saborido Martín L, Álvarez Guerra CS, González Hernández Z, Riquelme Abreu I. 214



**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

Complexo 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 Iberoamérica 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

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

Delegados nacionales

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

Editorials

This is personal Ferrando Piqueres R	111
Artificial intelligence and hospital pharmacy: The future is already here Poveda-Andrés JL, Beltrán García I, Poveda-Gozálviz P.....	113
Future of the pharmacist in nutritional support Cardona Pera D	115

Special Articles

Hello Chat GPT, What is an artificial intelligence like you doing in a hospital pharmacy like this? Montero Delgado JA, González Pérez Y	117
---	-----

Originals

The regulation of euthanasia in Spain and the hospital pharmacist: state of the art Julia Sánchez-Gundín, Violeta Lafarga-Lapieza, Dolores Barreda-Hernández, Ana Mulet-Alberola, Enrique Soler-Company.....	121
Prescriptions and dispensations analysis of psychotropic drugs in a pharmacy office of Mendoza province, Argentina Hariyo RE, Panini AC, Teves MR, Calderón CP.....	127
Introduction of anti-TNF biosimilars and economic impact in a third level hospital González Franco RM, Gómez Gómez D, Valero Domínguez M	134
Adverse drug events related to extemporaneous compounding extemporaneous compounding medicines. De Freitas Santana G, Massae Toma M, Rubens De Nadai T, Benzi JrI, De Carvalho Mastroianni P.....	141
Effectiveness and efficiency of dalbavancin in real clinical practice use Lorente Furió O, Abril López De Medrano V, Pitarch Fabregat J, Herrero Rodríguez P, García Campos A, Ortega García MP.....	149
Vitamin C, thiamine and hydrocortisone: allies against septic shock? Anguita Montenegro B, Martínez-Galán Fernández L, Pérez Serrano R, Gil Trujillo S, Vicente Sánchez P, Luque Jiménez M ...	154
Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 hospitalised patients through the minimum basic data set Oterino-Moreira I, Sanz Márquez S, Zhan Zhou E, Martínez Simón JJ, Morales Catalán MC, Lorenzo Martínez S, Pérez Encinas M.....	161
Evaluation of the focus group with pharmaceuticals carried out in the project "Equality and non-discrimination in the pharmaceutical care of transsexual people in Spain. Preparation of a white paper" Montaner Abasolo MC, Crespo Garrido S, González Vázquez MC, Soler Company E, López Guzmán J	169

Review

Severe cutaneous adverse reactions drugs reported in Ibero-American countries Bolaños Rosales DM, Xajil Ramos LY, González Salazar LS.....	174
Literature review on Medication Therapy Management in patients admitted to Orthopedic Surgery and Trauma Departments Alañón Pardo MM, Martín Clavo S.....	182

Clinical Cases

Atrial fibrillation and QT prolongation after a single dose of hydroxychloroquine Aznar García M, Canto Mangana J, Martínez De La Plata JE.....	206
Thrombocytopenia associated with ceftaroline in combination with daptomycin: report of two cases Pinilla Rello A, Huarte Lacunza R, Magallón Martínez A, Cazorla Poderoso L	209
Cemiplimab effectiveness in squamous cell cancer, a case report Tejedor Tejada E, Fernández Freire A.....	212

Letter to the Editor

Contract research centers in the conduct of clinical trials Saborido Martín L, Álvarez Guerra CS, González Hernández Z, Riquelme Abreu I	214
---	-----



Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Tu Farmacéutico de Guardia

INICIO ENFERMEDADES MEDICAMENTOS PIDA CITA CONTACTO QUIÉNES SOMOS

Toda la información que necesita sobre su enfermedad

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

Buscar

Type and hit enter

Noticias

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

Enfermedades reumatológicas

Enfermedades dermatológicas

Enfermedades inflamatorias intestinales

Tratamientos de infertilidad

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

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

Es personal

FERRANDO PIQUERES R

Director de ILAPHAR - Revista de la OFIL

Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Castellón (España)

Fecha de recepción: 16/06/2023 – Fecha de aceptación: 19/06/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200001>

Si me preguntan por el motivo que hace que asuma el cargo de director de la revista, sólo diré que es personal, lo personal siempre gana a lo racional. Y lejos de referirme a que no puedo contarlo, voy a tratar de explicarte en este editorial porque estas dos palabras encapsulan el espíritu y la pasión con la que afronto este nuevo paso.

Es personal porque todo el proyecto de ILAPHAR se construye y desarrolla por las personas. Porque promover la investigación y difundir el conocimiento vinculado al sector sanitario repercute en una sociedad más informada, en un paciente mejor atendido, en personas más felices.

Es personal porque una revista es un foro de comunicación y conexiones entre profesionales. La plataforma perfecta para desarrollarnos como autores y a la vez colaborar y crecer como sector sanitario y grupo profesional.

Es personal por ti, porque cada palabra de esta revista está hecha para que tú la leas, y la curiosidad, impulso y ganas que te han traído aquí es lo que queremos retener y vincular con este proyecto de presente y futuro.

Es personal porque sabemos que los apoyos que tiene la publicación, tanto instituciones como compañeros de la industria, apuestan por el proyecto conectando con su humanidad y su confianza que hacen que esta revista científica salga adelante, crezca y se consolide.

Es personal porque quienes formamos el equipo de la revista lo hacemos por vocación, compromiso y lealtad a sus orígenes.

Es personal porque es una decisión que tomo basada en un impulso interno que me hace querer vincularme a un proyecto con el que comparto visión y valores. No como un plan de carrera profesional, si no como un estímulo potente que me nace de lo emocional.

Y aquí, en lo emocional donde reside la esencia de todo, permíteme un suspiro, permíteme ralentizar el tempo: es personal por Enrique Soler. Padre profesional, maestro, líder y, sobre todo, amigo. Convendrás conmigo que cuando un amigo pide, uno solo puede dar.

Así que, alzando la batuta con determinación, gratitud y responsabilidad, me sumerjo en esta nueva etapa como director de Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy. Esto no es solo un saludo, esto es un compromiso. Un compromiso en poner el foco en el lugar adecuado, en hacer que todo esto se vuelva personal para todos, se vuelva personal para ti.

Desde la emoción, asumiendo la responsabilidad y ofreciendo mi máximo compromiso quiero mirar al promotor futuro de esta revista con ilusión y en tu compañía.



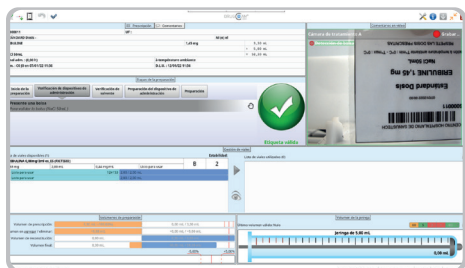
Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconomiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.

COMBATIR LOS ERRORES DE MEDICACIÓN CON VISIÓN E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

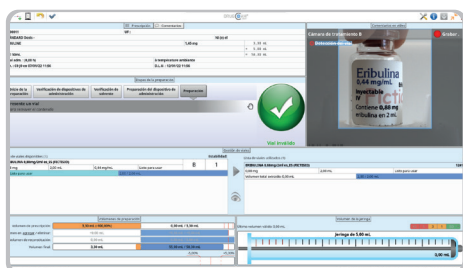
SANUSTECH DRUGCAM®

Método proactivo que evita errores en tiempo real
y no al finalizar la preparación

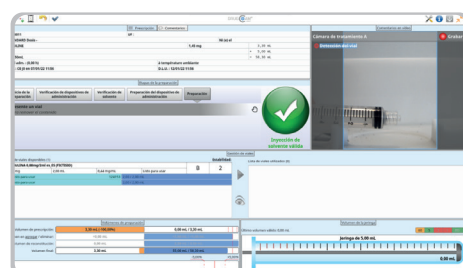
RENTABLE, EFICIENTE Y SEGURO



Paciente correcto



Medicamento correcto



Dosis correcta

(+34) 96 362 76 22
www.sanustech.eu

info@sanustech.eu
sanustech

Inteligencia artificial y farmacia hospitalaria: El futuro ya está aquí.

POVEDA-ANDRÉS JL¹, BELTRÁN GARCÍA I², POVEDA-GOZÁLVEZ P³

1. Área Clínica del Medicamento, Hospital Universitario y Politécnico La FE (Valencia).
2. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La FE (Valencia).
3. Business Data Consultant London (UK)

Fecha de recepción: 28/04/2023 - Fecha de aceptación: 29/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200002>

No existen dudas que la inteligencia artificial (IA) será una herramienta cada vez más utilizada en el conjunto de procesos farmacoterapéuticos asociados a las funciones que deben realizar los servicios de farmacia (SF). Es algo que simplemente va a suceder, como sucederá la incorporación de la IA en el entorno sanitario utilizado por el conjunto de los profesionales sanitarios, y más aún, formará parte sin solución de continuidad del ecosistema de los pacientes y su relación con el sistema sanitario cuya utilización exponencial definirá nuestra nueva realidad asistencial.

Sin embargo, son numerosas las incertidumbres que están pendientes de resolver, desde la orientación para realizarlo de la mejor manera posible, hasta la necesidad de un debate público que establezca los principios para una IA ética en sanidad, y que por tanto defina el marco de actuación para garantizar el respeto, la transparencia, la seguridad y la justicia.

En este marco, las lecciones del pasado con la incorporación de la tecnología y la digitalización de los diferentes procesos que se realizan en la Farmacia Hospitalaria (FH) ha evidenciado ser una excelente palanca de cambio para acelerar la reingeniería de procesos, y favorecer el crecimiento del ámbito de actuación de la profesión de la FH. Ahora bien, esta transformación que supone el uso de la IA, es disruptiva y ha emergido con profundidad con programas y dispositivos de utilidad existentes en el entorno sanitario que sustentan la necesidad de un cambio profundo en nuestro modelo de actuación profesional.

A pesar de la popularidad actual de la IA, su aparición no es reciente. Desde la aparición de las primeras computadoras en la década de los 40, los científicos han querido desarrollar máquinas inteligentes que pudieran desarrollar actividades de aprendizaje propias de los humanos. A lo largo de las 7 décadas siguientes fueron apareciendo los primeros programas capaces de dilucidar soluciones de diferente grado. La IA ha ido evolucionando desde la solución de un laberinto, superar a humanos en juegos de estrategia, diferenciar imágenes y objetos, hasta la más actual, la capacidad de reconocer el lenguaje y las imágenes de forma similar a los humanos.

La IA engloba dos tipos de métodos de aprendizaje, la IA convencional o aprendizaje con datos supervisados y la IA computacional o aprendizaje automático. La primera basada en el análisis del comportamiento humano ante diferentes problemas utilizando reglas que propone soluciones probabilísticas, requiere de participación de un humano que determine las acciones correctas e incorrectas etiquetando y categorizando los datos de entrada y construyendo algoritmos, mientras que la computacional implica aprendizaje basándose en datos empíricos, estableciendo una serie de normas lógicas iniciales la máquina es capaz de ir aprendiendo de manera independiente a partir de la experiencia de los datos y sin necesidad de interacción con humanos. Para ello, la IA requiere de datos, algoritmos y procesos estadísticos. A partir de los datos, el algoritmo aprende a clasificar la información y hacer predicciones.

El desarrollo de la IA se engloba en tres oleadas. La primera basada en la elaboración de algoritmos y softwares que siguen reglas lógicas y precisas, pero no son capaces de lidiar con la ambigüedad o incertidumbre. La segunda agrega el aprendizaje estadístico utilizando datos conocidos para entrenar programas de modelado estadístico e interpretar el entorno. La tercera oleada de IA añade la adaptación del contexto, construyendo su propio modelo para llegar el mismo a conclusiones útiles.

En nuestro ámbito, es una realidad su utilización para generar modelos dinámicos de proteínas, diseñar fármacos a medida o sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas que recomiendan intervención específica. Dos términos importantes que vale la pena tener claros son *Machine Learning* y *Deep Learning*. De forma simplificada, *Machine Learning* o aprendizaje automatizado es una rama de la IA que busca dotar a las máquinas de la capacidad de aprender automáticamente, es decir, sin que hayan sido expresamente programadas para ello. Considerando "aprender" cuando los sistemas sean capaces de identificar patrones entre los datos y hacer predicciones. El término *Deep learning* o aprendizaje profundo está relacionado con la adición de múltiples capas

neuronales capaces de aprender de forma jerarquizada por niveles, desde conceptos muy concretos hasta más abstractos, se alimenta y aprende de grandes cantidades de datos, analiza y extrae características e información de interés y se estructura luego con redes neuronales artificiales. Una red neuronal artificial es un conjunto de capas de neuronas que van conectadas entre sí con la siguiente para transmitir señales. Cada neurona artificial de una capa transmite datos si alimentamos la capa de entrada que está conectada con esa neurona. Hay neuronas de entrada y de salida, y tantas capas intermedias como se diseñen. Finalmente, las herramientas analíticas como los bosques aleatorios, los árboles de decisión y la regresión logística permiten la construcción y visualización de modelos predictivos derivados de los datos.

El éxito de la IA se debe a la ayuda que ejerce en procesar la abundante cantidad de datos, de los que disponemos, pero no llegamos a asimilar humanamente, y en optimizar las acciones que se pongan en marcha. De hecho, La IA puede utilizarse en múltiples procesos en el ámbito de la FH, entre otros^{1,2}:

- Automatización más rápida y efectiva de procesos manuales y repetitivos, véase la validación de las prescripciones médicas (si es que no se autovalidan ellas mismas)
- Mejora continua de procesos disminuyendo la posibilidad de errores de medicación, a través de sistemas de reconocimiento visual y otros sistemas
- Sistemas de apoyo a la decisión con evidencia en tiempo real, integrando sistemas dinámicos que incorporen los diferentes tipos de datos de forma continua para la toma de decisiones
- Clasificación de pacientes a partir de la historia clínica, que permitan determinar el tipo y nivel de atención farmacéutica que genera mayor valor
- Personalización eficiente de tratamientos con integración de la evidencia disponible, niveles de recomendación y características biométricas y ómicas

En realidad, el catálogo de posibilidades no es siquiera imaginable, pero nos afectará como lo está haciendo ya a los campos de la investigación básica (automatización de experimentos, genética), investigación translacional (descubrimiento de biomarcadores, predicción de toxicidad química) y práctica clínica (diagnóstico, pronóstico, monitorización y tratamiento).

Todo ello, sin duda requiere de prudencia para una evaluación del impacto de la efectividad de estas tecnologías sanitarias cuando lleven asociada una propuesta de modificaciones sobre la organización y provisión de los cuidados sanitarios, en función de la ganancia de valor en términos de salud de la población.

Asumir la IA en nuestros procesos, supone un cambio fundamental en la forma de trabajo. En concreto, en el hospital La Fe de Valencia, hemos tenido experiencia de la implantación de un dispositivo que integra el reconocimiento visual para el control de la elaboración de mezclas oncohematológicas. Esta tecnología se basa en el reconocimiento de imágenes o videos que son procesados por el ordenador. La integración de la visión artificial y la IA está suponiendo un importante avance en la seguridad de la preparación de estas mezclas de alto riesgo.

Aunque son múltiples los organismos y sociedades científicas que promueven el uso de la IA en FH, la realidad

es que son muy escasas las experiencias para determinar el beneficio que aporta la IA en vida real y menos las experiencias que reflejan la magnitud del beneficio que pueden ofrecer las diferentes herramientas de IA que pueden ser incorporadas en cada uno de los procesos asistenciales, docentes y de investigación que se realizan en los SF^{2,3}.

La posibilidad de aplicación de la IA en nuestros procesos internos requiere de superar grandes retos, la **infraestructura** (alto coste de instalación y mantenimiento) y la **regulación de los datos**, para que así el repositorio de datos sea multidimensional, accesible, normalizado y seguro, cumpliendo con la protección de datos, la anonimización de los datos sensibles, los requerimientos del comité de ética y contando con el consentimiento del paciente², pero sobre todo requiere un **cambio cultural** adaptativo a la nueva realidad emergente.

La aplicación de la IA en la FH puede ser muy amplia y las transformaciones que implicaría en los procesos del SF pueden generar una "nueva farmacia de hospital" o "una farmacia hospitalaria artificial".

En esta incorporación de la IA los profesionales farmacéuticos de hospital serán claves en la medida que adquieran las competencias necesarias para nuevas propuestas de valor. Este cambio no es una opción, sino una obligación para seguir manteniendo la excelencia en nuestras tareas diarias y ampliar nuestra contribución en mejora de la salud de los pacientes. Y en ello estamos.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Dey R, Nayak AK. Artificial Intelligence in Pharmacy. Indian J Pharm Educ Res [Internet]. 2021 May 17;55(2):304–18. Available from: <http://ijper.org/article/1417>
2. Del Río-Bermudez C, Medrano IH, Yebes L, Poveda JL. Towards a symbiotic relationship between big data, artificial intelligence, and hospital pharmacy. J Pharm Policy Pract [Internet]. 2020;13(1):4–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00276-6>
3. Executive summary of the 2019 ASHP Commission on Goals: Impact of artificial intelligence on healthcare and pharmacy practice. Am J Heal Pharm [Internet]. 2019 Dec 2;76(24):2087–92. Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article/76/24/2087/5580763>



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

Futuro del farmacéutico/a en el soporte nutricional

CARDONA PERA D

Farmacéutico clínico jubilado.

Área de soporte nutricional en Nutrición Parenteral y Nutrición Enteral Domiciliaria.

Servicio de Farmacia Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Fecha de recepción: 05/05/2023 - Fecha de aceptación: 08/05/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200003>

Preámbulo

En las conclusiones que manifesté en la "XIII Lectura Jesús Culebras sobre 40 años de relación del farmacéutico clínico y la nutrición clínica" (SENPE, Granada 2022), expuse que el futuro no era muy halagüeño para nuestra profesión clínica en el soporte nutricional. De hacernos imprescindibles a finales de los setenta y principios de los ochenta del siglo pasado, en formulación y preparación de la nutrición parenteral (NP), a quedar en estos días un poco relegados.

En una encuesta realizada personalmente a 120 farmacéuticos residentes de 61 hospitales de nuestro país en el Curso de Farmacia Clínica de 2017, que organiza el Servicio de Farmacia del Hospital de la S. Creu i Sant Pau de Barcelona, realizamos 2 preguntas.

En la primera, preguntamos dónde se forman en NP, la respuesta fue: en el Servicio de Farmacia (≤ 6 meses) 19 hospitales (31%), 27 hospitales (45%) en el Servicio de Endocrinología (1-3 meses) tanto en NP como en nutrición enteral (NE), un 10% en la Unidad de Cuidados Intensivos y el 13% sin ninguna formación.

La segunda, era si conocían la NE, el 65,5% tenían contacto a partir del Servicio de Endocrinología (1-3 meses de formación) y un 15% no tuvieron este aprendizaje. Los residentes de las Comunidades Autónomas de Galicia y Catalunya conocían la NE a partir de sus hospitales (19,6%).

¿Dónde nos situamos actualmente los farmacéuticos/as, que siempre hemos seguido la teoría de los equipos multidisciplinarios de los americanos?

Pues estamos un poco confusos, en el tema de la NP, poco podemos incidir en nuestras formulaciones cuando el campo de las bolsas tricamerales (TC) ha avanzado muchísimo, con dietas muy parecidas a las preparadas en farmacia. En 2021 en una encuesta personal no publicada, un 60% de los hospitales de Cataluña entre 300-500 camas estuvo en el rango entre 41-70% de las formulaciones en TC. Los grandes hospitales y a causa del alud de peticiones han seguido el camino del Sistema de Llenado Automático (p.e. ExactaMix®. Baxter), con dietas estándar y con los problemas de llenado de electrolitos externos individuales o el catering (Braun). Solo nos queda como fórmulas magistrales las preparaciones para pediatría y neonatos. En el

campo de la nutrición enteral (NE), en planta, las unidades de nutrición de los hospitales (endocrinología y dietética), poco nos consultan, solo en los casos de estabilidades de fármacos con la NE.

A nivel ambulatorio, sin duda, la filosofía de los equipos multidisciplinarios americanos (médico, farmacéutico, dietista, enfermería), todavía se cumple en algunos hospitales españoles, sobre todo en los enfermos con Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD). Muchas veces el farmacéutico lidera este grupo, a causa de la administración de NP en enfermos a muy largo plazo o en fase terminal, debido a patologías complicadas.

¿Qué trabajos presentamos en los congresos de nutrición?

En el congreso de la SENPE en Granada en 2022, en el apartado de presentación de posters, solamente 4 de 14, versaban sobre temas no vinculados a preparación, control microbiológico o número de NP por salas. Los 4 temas eran sobre contaminación por aluminio de las NP, valores de zinc y cobre plasmáticos, conteo de linfocitos y complicaciones postoperatorias y medicamentos en la disfagia. En el último suplemento de las comunicaciones orales y posters editado por Clinical Nutrition, en el 41 Congreso ESPEN (Cracovia 2019), de los 4 posters nacionales, 2 fueron sobre contaminación de aluminio en las NP y estudio de fitoesteroles en las preparaciones de tricamerales comercializadas, una tercera sobre la relación entre complicaciones y estado nutricional en la cirugía peritoneal y una sobre control microbiológico de las NP durante una década. Estos datos nos señalan que hay todavía campos a explorar además de las estabilidades tanto físicas como microbiológicas en las preparaciones de NP.

Los jefes de servicio de las farmacias de nuestros hospitales vuelvan a "creer" en el farmacéutico/a clínico en el soporte nutricional

Sin duda el desánimo de los jefes de servicio ante el decreto 1277/2003, donde el Ministerio Sanidad definía la unidad de *Nutrición y dietética, como unidad asistencial que bajo la responsabilidad de un facultativo, se encarga de la adecuada nutrición de los pacientes ingresados y de*

los que precisan continuar el tratamiento tras el ingreso. El recurso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, sobre la figura del *facultativo*, que abría la opción de los farmacéuticos como responsables de las unidades de nutrición, fue denegada por el Tribunal Supremo el 5 de julio de 2005. Fue el principio de la poca defensa de muchas jefaturas - quizás por la falta de recursos- de la figura del farmacéutico clínico para liderar el soporte nutricional en algunos hospitales del país. Es así como los servicios de endocrinología y nutrición condujeron las unidades de nutrición de nuestros hospitales y se perdía en cierto modo la multidisciplinariedad que gobernaba en muchos de ellos. Para más dificultad, la Orden de 2 de junio 1998 que regulaba la Nutrición Enteral Domiciliaria(NED), responsabilizaba a los médicos de las unidades de nutrición poder pautar con receta médica la NED. El farmacéutico de hospital queda exento de esta dinámica excepto en las comunidades de Galicia y Cataluña, lo que condujo en el resto del país a un menor conocimiento de esta materia, cuando en 1998 apuntaba un gran futuro. Además, quedamos pocos de los que desde el 2003 hemos liderado el soporte nutricional en nuestros hospitales gracias a los pocos jefes de servicio de farmacia que confiaron en nosotros.

¿Cómo podemos incidir en un futuro tanto en la NP como en la NE?

- Necesitamos pasar visita con los clínicos diariamente, para observar las necesidades reales en las que el farmacéutico clínico en soporte nutricional puede ayudar.
- En la realización de pequeños estudios, como por ejemplo sobre la administración de fármacos en las ileostomías terminales, intestinos cortos y en el postoperatorio de la cirugía gastrointestinal. Falta todavía una tabla real de los fármacos de nutrición enteral administrados por yeyunostomía. En estos trabajos podemos encontrar ayuda en otros departamentos del hospital. como bioquímica, análisis clínicos, etc..., tanto en NP como en NE.
- Es importante volver a la colaboración entre la farmacia hospitalaria y las facultades de farmacia. Estudios prácticos de estabilidad de fármacos en la NP o el papel de los espesantes en la absorción de medicamentos.
- Promocionar los trabajos de investigación:
 - Farmacocinética de medicamentos en enfermos candidatos a NP.
 - Hemos olvidado la nutrición parenteral cíclica. Faltan revisiones de los ciclos circadianos que quizás solo por la infusión durante la noche podemos conseguir mejorar los balances nitrogenados y al mismo tiempo dejar reposar el hígado.
 - Existen pocos estudios sobre el comportamiento tanto de la NP como en la NE en la fisiología de la mujer.
 - La Inteligencia Artificial en el soporte nutricional, lo dejo para los más jóvenes.
 - Sin duda tenemos futuro, cuando en el pase de visita por planta nos preguntemos cómo podemos mejorar el soporte nutricional según las situaciones clínicas.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



Hola Chat GPT, ¿Qué hace una inteligencia artificial como tú en una farmacia hospitalaria como ésta?

MONTERO DELGADO JA^{1,3}, GONZÁLEZ PÉREZ Y^{2,3}

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife).

2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Canarias. (Santa Cruz de Tenerife) .

3. Grupo de Trabajo de Farmacia Hospitalaria Digital (FHusiON) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha de recepción: 06/05/2023 - Fecha de aceptación: 08/05/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200004>

INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) es la tecnología digital que mayor efecto transformador está generando actualmente en el mundo.

Se define como el campo de conocimiento que estudia la capacidad de los ordenadores para realizar tareas que normalmente requerirían inteligencia humana, como el aprendizaje, el pensamiento crítico, la toma de decisiones y el procesamiento del lenguaje natural¹.

Durante décadas se ha investigado su uso y aplicaciones en diferentes sectores productivos y áreas de conocimiento, con un éxito e impacto social limitado.

No obstante, ha sido en los últimos años cuando la IA ha tenido un desarrollo singular.

Factores como el crecimiento en la capacidad de computación de los ordenadores, el aumento de la accesibilidad y disponibilidad de la información en formato digital y avances tecnológicos en áreas como el aprendizaje automático o el reconocimiento de texto, imágenes, voces y sonidos han permitido crear un caldo de cultivo perfecto para el desarrollo de esta tecnología.

Entre los diferentes modelos de inteligencia artificial que existen, en los últimos años han ganado popularidad los llamados Modelos de Lenguaje Generativo (MLG), los cuales son un tipo de modelo de IA que utiliza técnicas algorítmicas para procesar el lenguaje natural y generar secuencias de palabras coherentes y naturalmente similares al lenguaje humano. Estos modelos utilizan concretamente técnicas de aprendizaje automático profundo (deep learning) para estimar la probabilidad de que una determinada secuencia de palabras aparezca en un texto.

Básicamente, el funcionamiento de estos MLG (Tabla 1) se basan en la introducción por parte del humano de una instrucción de texto (ya sea una frase, unas palabras, comandos o párrafos enteros) para que genere un resultado esperado en un determinado formato. A estas instrucciones se las conoce como "prompts".

Entre ellos, el primero fue ChatGPT (*Chat Generative Pretrained Transformer*), cuya aplicación web está disponible en la URL <https://chat.openai.com>, creado por la com-

pañía *OpenAI* y lanzado el 30 de Septiembre de 2022, llegando a más de 100 millones de usuarios tan sólo 2 meses después de su publicación en abierto, lo cual la convierte en la plataforma digital que más rápido crecimiento de usuarios ha tenido en la historia.

La evolución de esta tecnología en el ámbito del procesamiento del lenguaje natural ha permitido a ChatGPT desarrollar una gran capacidad para responder satisfactoriamente ante instrucciones complejas y mantener un diálogo con un ser humano con una elevada elocuencia, lo cual ha sido un auténtico cambio de paradigma.

Adicionalmente, este sistema es capaz de producir multitud de tipos de textos, dar respuestas convincentes a correos electrónicos, generar y revisar código informático e incluso responder de manera acertada al 51,4% de las preguntas del examen MIR 2022, el equivalente a una nota de corte de 69,33 respuestas netas, lo cual implica una posible elección entre una de las 8550 plazas ofertadas en la mencionada convocatoria².

La gran popularidad de esta tecnología ha permitido que se exploren sus utilidades en multitud de sectores, incluido el sanitario y el científico, abriendo todo tipo de debates donde friccionan la ética, la legislación, y la innovación digital.

Se han identificado cuatro dimensiones clave dentro de la asistencia sanitaria en las que la inteligencia artificial generativa podría resultar potencialmente útil: la atención al paciente, el conocimiento biomédico, la investigación clínica y la gestión administrativa.

CHAT GPT Y ¿FARMACIA HOSPITALARIA?

La farmacia hospitalaria es una especialidad en la que convergen diferentes dimensiones profesionales, como la atención farmacéutica a los pacientes, la gestión clínica del medicamento, la evaluación farmacoeconómica, la investigación, etc.

Todas ellas están relacionadas con la toma de decisiones basadas en datos complejos o la automatización de procesos logísticos. Por ello, se postula que los nuevos

Tabla 1: Modelos de Lenguaje Generativo (MLG).

Modelo	Desarrollador	Tipo	Año de lanzamiento	Número de parámetros	Open source	Referencia
GPT-3 (Generative Pre-trained Transformer 3)	OpenAI	Generador de texto	2020	175 billones	No	https://proceedings.neurips.cc/paper/2020/file/1457c0d6bfc4967418bf-b8ac142f64a-Paper.pdf
GPT-4 (Generative Pre-trained Transformer 4)	OpenAI	Generador de texto	2023	100 trillones	No	https://cdn.openai.com/papers/gpt-4.pdf
BARD (LaMDA 2)	Google	Agente conversacional	2022	137 millones	No	https://blog.google/technology/ai/bard-google-ai-search-updates/
PaLM (Pathways Language Model)	Google	Generador de texto	2022	540 billones	No	https://ai.googleblog.com/2023/03/palm-e-embodied-multimodal-language.html
LaMDA	Google	Agente conversacional	2021	137 billones	Si	https://blog.google/technology/ai/lamda/
DALL-E 2	OpenAI	Generador de imágenes	2022	3,5 billones	No	https://cdn.openai.com/papers/dall-e-2.pdf
Midjourney	Midjourney (Laboratorio independiente)	Generador de imágenes	2022		No	https://dl.acm.org/doi/10.1145/3461778.3462050
Stable Diffusion	Stability AI	Generador de imágenes	2022	890 millones	Si	https://ommer-lab.com/research/latent-diffusion-models/
Med-PaLM	Google- DeepMind	Agente conversacional con enfoque en salud	2022	540 billones	No	https://arxiv.org/pdf/2212.13138.pdf
BioGPT	Microsoft	Generación y minería de textos biomédicos	2022	357 billones	Si	https://www.microsoft.com/en-us/research/publication/biogpt-generative-pre-trained-transformer-for-biomedical-text-generation-and-mining/

modelos de lenguaje generativos tienen múltiples potenciales aplicaciones para la Farmacia Hospitalaria, tanto en el ámbito asistencial como en el logístico, el docente o el investigador.

Por ejemplo, ChatGPT se podría utilizar para analizar datos de prescripción y de la historia clínica electrónica de un paciente y generar informes farmacéuticos detallados con recomendaciones terapéuticas y/o higiénico-dietéticas.

Es sabido que la IA podría utilizarse para la predicción y diagnóstico temprano de patologías. Por tanto, y debido a que la IA puede procesar y analizar información relacionada con medicamentos, también se han propuesto los MLG como herramientas de soporte para la detección de eventos adversos producidos por los medicamentos, por lo que potencialmente también tiene el poder de detectar interacciones medicamentosas (y proponer alternativas personalizadas) y de anticipar posibles reacciones adversas en un paciente determinado. Por tanto, ChatGPT y el resto de modelos podrían actuar como un asistente virtual farmacéutico.

Además de lo anterior, la aplicación de ChatGPT adaptada como asistente conversacional (chatbot) podría ser muy valiosa en la atención sanitaria al proporcionar respuestas inmediatas a los pacientes y satisfacer sus necesidades informativas. También podría ofrecer recomendaciones personalizadas basadas en las preferencias y algunos datos de los pacientes, como valores analíticos de laboratorio y tratamientos farmacológicos, fomentando así la medicina personalizada.

De la misma manera que ChatGPT ha sido utilizado para generar informes médicos³, ésta tecnología podría ser utilizada en la elaboración de informes farmacoterapéuticos en comisiones de farmacia o a nivel hospitalario para la aprobación individualizada de un medicamento de alto impacto.

Otro ejemplo sería la utilización de esta herramienta para agilizar procesos administrativos relacionados con la gestión de citas de pacientes en consultas, la identificación y segmentación de pacientes con necesidades prioritarias y la realización de tareas repetitivas.

Más allá de usos prácticos del día a día para el farmacéutico hospitalario, ChatGPT puede ser una herramienta extremadamente útil en la química y biología computacional y el descubrimiento de nuevos fármacos, ya que puede facilitar la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas, el diseño de nuevos fármacos, la optimización de las propiedades de los fármacos, la evaluación de su toxicidad y la reutilización de fármacos en otras patologías⁴.

En un futuro próximo, el uso de la inteligencia artificial (IA) en aplicaciones y software será tan común que dejará de ser un tema novedoso como lo es en la actualidad. De hecho, se estima que según avance la transformación digital la integración de la IA será cada vez más ubicua, quedando obsoletos aquellos programas informáticos, plataformas y sistemas de información que no hagan uso de esta tecnología para mejorar su desempeño y ofrecer un mejor servicio a sus usuarios.

Si confiamos en que se cumpla este pronóstico, podemos adelantar que tarde o temprano muchos de los procesos que se realizan dentro de una farmacia hospitalaria serán asistidos, mejorados o potenciados con software que incluya algún modelo de inteligencia artificial, ya que cada vez éstos serán más coherentes y fiables en el entorno sanitario gracias a su entrenamiento y validación con información específica.

Es evidente que la IA ofrece una amplia variedad de beneficios y oportunidades en cuanto a la optimización de procesos y la toma de decisiones en diversas áreas, incluyendo el sector de la salud. Por lo tanto, resulta fundamental

para cualquier organización (incluidos servicios de farmacia hospitalaria) que aspire a mantenerse competitiva y relevante en un entorno cada vez más digitalizado, considerar la integración de la IA como parte de su estrategia tecnológica.

Actualmente estos modelos de IA se encuentran en un estado prematuro de desarrollo, por lo que no es posible prever cómo pueden afectar los avances y la integración de esta tecnología en el ámbito sanitario. Aún así, a continuación se muestran algunos potenciales usos y aplicaciones de ChatGPT en la farmacia hospitalaria:

1. **Asistente virtual para pacientes:** Para responder preguntas habituales clínicas o logísticas, realizar triaje farmacéutico básico y fomentar la educación sanitaria a través de recomendaciones y consejos personalizados según el historial del paciente⁵.
2. **Herramienta de salud móvil inteligente para pacientes:** ChatGPT podría actuar como un sistema experto de soporte farmacéutico para el seguimiento continuado (durante 24 horas los 365 días del año) a pacientes específicos con enfermedades crónicas. A través de mensajería instantánea podría también comportarse como un sistema para el reporte de resultados de salud de los pacientes o para la mejora de adherencia terapéutica.
3. **Asistente personal farmacéutico para consultar información sobre medicamentos, guías clínicas y algoritmos de tratamientos farmacológicos en pacientes determinados y así optimizar el soporte a las decisiones clínicas a través de la elaboración de propuestas de planes de tratamiento personalizados y alertas inteligentes⁶.**
4. **Complemento de la Historia Clínica Electrónica o de software farmacéutico^{7,8}:** Ayuda en la optimización de procesos clínicos farmacéuticos, como la predicción de efectos adversos de medicamentos, la detección de potenciales interacciones farmacológicas o la monitorización farmacocinética.
5. **Sistema de apoyo en el proceso de investigación y publicación científica:** Puede actuar como un buscador de literatura científica, asistente de lectura, de ideación, redacción y corrección de artículos científicos, además de analista experto en datos estadísticos y metodología de investigación⁹.
6. **Herramienta docente de soporte en la Formación Sanitaria Especializada de residentes de Farmacia Hospitalaria,** incluyendo la generación de simulaciones de casos clínicos prácticos al poder desde chatGPT generar pacientes virtuales¹⁰.
7. **Sistema inteligente para el análisis de grandes datos de vida real, extracción de tendencias y nuevo conocimiento, y apoyo en su interpretación para la toma de decisiones farmacéuticas.**
8. **Experto de gestión clínica, tanto en la compra de medicamentos como en optimización de la calidad asistencial (seguridad clínica, eficiencia logística, etc.).**
9. **Gestor administrativo inteligente:** La inclusión de sistemas de inteligencia artificial en procesos repetitivos o bajo valor clínico (elaboración de informes clínicos, gestión documental u otras tareas automatizables) permitirían a profesionales sanitarios disponer de más tiempo para realizar tareas en las que se requiera un profesional sanitario especializado.

LIMITACIONES, RIESGOS Y CUESTIONES ÉTICAS RESPECTO AL USO DE CHATGPT

Como se ha mencionado anteriormente, el uso de la IA generativa tiene un gran potencial para mejorar determinados procesos dentro de la asistencia sanitaria y la investigación científica. Sin embargo, no se puede ignorar que también

existen grandes limitaciones, desafíos de todo tipo (sociales, educativos, tecnológicos, políticos, legislativos, etc.) y riesgos en su aplicación, incluido en el campo de la farmacia hospitalaria^{11,12}.

Se han identificado diferentes limitaciones con este tipo de herramientas de inteligencia artificial que conviene conocer. Algunas de las más importantes son:

- **Parámetros de ChatGPT y su conexión a internet:** El entrenamiento de ChatGPT se realizó con contenido web, libros y artículos científicos en abierto hasta 2021. Además de esto, por ahora no está conectado a internet (otros modelos sí lo están).
- **Datos de entrenamiento en ambiente sanitario:** No ha sido entrenado con conocimiento sanitario especializado por lo que es evidente que dispone de una capacidad limitada para entender y responder preguntas sobre salud específicas o proporcionar consejos precisos relacionados con condiciones médicas. Esto implica que si no eres experto en el área en cuestión puede llevarte a conclusiones incorrectas.
- **Cognición:** El resultado de sus respuestas sofisticadas es resultado del conocimiento estadístico del modelo, pero carece de entendimiento profundo y de capacidad de pensamiento crítico.
- **Calidad de los datos:** Las respuestas dependen de que los datos introducidos sean coherentes, fiables, precisos y actualizados, si ocurre como el escenario sanitario, donde la limitación de datos es evidente, no será capaz de responder o lo hará de manera poco fiable o inexacta.
- **Evaluación del modelo:** No tiene capacidad para autoevaluarse por sí mismo y detectar así datos falsos, inapropiados o erróneos.

En la actualidad, las aplicaciones de IA generativa disponibles para el público son versiones preliminares en fase beta. De hecho, es importante señalar que antes de interactuar con ellas, los usuarios son advertidos explícitamente acerca de la posibilidad de que dichas aplicaciones generen información incorrecta o sesgada, así como la eventualidad de que proporcionen instrucciones dañinas.

Tan importante resulta esta cuestión, que debido a ello y al potencial de impacto global de estas nuevas tecnologías, se ha propiciado la publicación de una carta abierta¹³ escrita por más de mil personalidades tecnológicas y expertos en IA solicitando una pausa temporal en el desarrollo de los MLG para poder estudiar y analizar en conjunto las implicaciones de esta tecnología en el mundo.

Entre los riesgos más importantes que encontramos con el uso de ChatGPT en el entorno sanitario y científico, se encuentran:

- **ChatGPT proporciona datos incorrectos, omite información relevante y puede ofrecer información inexistente:** Se ha demostrado que ChatGPT es capaz de responder a preguntas de una forma falsa o parcialmente incorrecta de una forma muy convincente y, por ejemplo, de citar referencias de artículos científicos que no existen. Además, al pedirle resúmenes clínicos puede omitir información relevante. También a la hora de realizar análisis de datos puede ofrecer resumen o análisis descriptivos de variables inexistentes.
- **Existen problemas de fiabilidad y reproducibilidad:** Cuando se plantea la misma pregunta varias ve-

ces al ser un algoritmo de probabilidad te devolverá versiones diferentes de respuestas erróneas, corregidas o mejoradas.

- **Privacidad y confidencialidad de los datos sanitarios de los pacientes:** Uno de los desafíos más evidentes del uso de estas herramientas es la necesidad de proteger la privacidad y la confidencialidad de los datos de los pacientes. El uso de datos de pacientes para entrenar algoritmos de IA o responder cuestiones clínicas debe cumplir con los estándares éticos y legales de privacidad y protección de datos. Actualmente ChatGPT no cumple con las normas HIPAA (*Health Insurance Portability and Accountability Act*) estadounidenses, y en países europeos como Italia ha sido suspendido su uso por infringir su normativa de protección de datos.
- **Respuestas sesgadas y/o estereotipos:** Otro riesgo potencial es la aparición de sesgos y discriminación en los algoritmos de IA generativa utilizados en la atención sanitaria. Es esencial garantizar que los datos utilizados para entrenar a los algoritmos sean representativos de la población a la que se destinan a servir. De lo contrario, pueden surgir diagnósticos o planes de tratamiento inexactos e injustos para determinados grupos.
- **Controversias éticas en la autoría de textos científicos¹⁴:** Ya existen ciertas consideraciones éticas asociadas al uso de la IA generativa dentro del sector de la publicación científica. Es necesario para todos los científicos considerar el impacto en la calidad del contenido académico que se genera a través de estas herramientas, y garantizar que se sigan ciertas prácticas éticas y responsables en el desarrollo y aplicación de la tecnología. Tanto es así, que Elsevier ha introducido una nueva política sobre el uso de IA y tecnologías asistidas por IA en la redacción científica, estipulando que su uso debe limitarse a mejorar la legibilidad y el lenguaje del trabajo, debiendo además declararse en el manuscrito. Además, se recomienda a los autores que realicen verificaciones manuales de cualquier resultado generado por IA.

Por último, es destacable resaltar que estas herramientas no deben figurar ni citarse como autor o coautor, ya que no pueden asumir las responsabilidades que conlleva la autoría.

- **Uso indebido y exceso de confianza:** Si no se utilizan correctamente, los algoritmos pueden conducir a decisiones médicas incorrectas o perjudiciales. Además, puede haber una pérdida de capacidad para emitir juicios independientes por parte de los proveedores de atención médica si se vuelven demasiado dependientes de la IA generativa.

CONCLUSIONES

Los modelos generativos de inteligencia artificial han irrumpido con mucha fuerza a nivel global y parece que han llegado para quedarse.

No obstante, la absorción de innovaciones tecnológicas tan disruptivas como la IA generativa en entornos sanitarios es una compleja encrucijada muy difícil de resolver y de gestionar a corto plazo, ya que aunque los posibles beneficios de la integración de dicha tecnología son claros, se exponen vidas humanas a riesgos aún desconocidos.

Por tanto, debe imperar un principio de prudencia cuando hablamos de utilizar estas tecnologías con pacientes en la vida real.

Es evidente que la IA generativa se integrará cada vez más en las interacciones tecnológicas diarias del farmacéutico hospitalario, incluida la asistencia sanitaria directa a los pacientes.

Adquirir conocimientos y habilidades prácticas relacionadas con este tipo de modelos de IA permitirá a los farmacéuticos de hospital ser cada vez más competentes en este ámbito y potenciar la investigación y desarrollo de soluciones inteligentes de salud digital para resolver los problemas actuales de los pacientes y de la farmacia hospitalaria.

La IA ya no es una tecnología futurista. Ya está aquí, es accesible para nuestros pacientes y nos afecta a todos.

Por eso, en lugar de preguntarnos si utilizaremos la IA o no en las farmacias hospitalarias, deberíamos enfocarnos en responder a la pregunta *¿Cómo utilizaremos la IA de una forma responsable, segura y que mejore los resultados en salud de nuestros pacientes?*

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *J Fam Med Prim Care*. julio de 2019;8(7):2328-31.
2. Carrasco JP, García E, Sánchez DA, Porter E, Puente LDL, Navarro J, et al. ¿Es capaz "ChatGPT" de aprobar el examen MIR de 2022? Implicaciones de la inteligencia artificial en la educación médica en España. *Rev Esp Educ Médica [Internet]*. 16 de febrero de 2023 [citado 6 de mayo de 2023];4(1). Disponible en: <https://revistas.um.es/edumed/article/view/556511>.
3. Stermer C. ChatGPT to save time with insurance denials. En 2022. Disponible en: <https://www.tiktok.com/@tiktokrheumdok/video/7176660771806383403>.
4. Sharma G, Thakur A. ChatGPT in Drug Discovery [Internet]. *ChemRxiv [Internet]*. 16 de mayo de 2023. Disponible en: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/63d56c13ae221ab9b240932f>.
5. Ali SR, Dobbs TD, Hutchings HA, Whitaker IS. Using ChatGPT to write patient clinic letters. *Lancet Digit Health*. abril de 2023;5(4):e179-81.
6. Assessing the Value of ChatGPT for Clinical Decision Support Optimization - *PubMed [Internet]*. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36865144/>
7. Baumgartner C. The potential impact of ChatGPT in clinical and translational medicine. *Clin Transl Med*. 28 de febrero de 2023;13(3):e1206.
8. A large language model for electronic health records | *npj Digital Medicine [Internet]*. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41746-022-00742-2>,
9. Macdonald C, Adeloje D, Sheikh A, Rudan I. Can ChatGPT draft a research article? An example of population-level vaccine effectiveness analysis. *J Glob Health*. 17 de febrero de 2023;13:01003.
10. JMIR Medical Education - The Role of ChatGPT, Generative Language Models, and Artificial Intelligence in Medical Education: A Conversation With ChatGPT and a Call for Papers [Internet]. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://mededu.jmir.org/2023/1/e46885>.
11. ChatGPT: friend or foe? - *The Lancet Digital Health [Internet]*. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500%2823%2900023-7/fulltext>.
12. ChatGPT: Is this version good for healthcare and research? - *ScienceDirect [Internet]*. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402123000401>.
13. Pause Giant AI Experiments: An Open Letter - *Future of Life Institute [Internet]*. [citado 6 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://futureoflife.org/open-letter/pause-giant-ai-experiments/>.
14. Liebrez M, Schleifer R, Buadze A, Bhugra D, Smith A. Generating scholarly content with ChatGPT: ethical challenges for medical publishing. *Lancet Digit Health*. 1 de marzo de 2023;5(3):e105-6.



La regulación de la eutanasia en España y el farmacéutico de hospital: estado de la cuestión

JULIA SÁNCHEZ-GUNDÍN^{1,2}, VIOLETA LAFARGA-LAPIEZA^{2,3}, DOLORES BARREDA-HERNÁNDEZ^{2,3}, ANA MULET-ALBEROLA^{2,4}, ENRIQUE SOLER-COMPANY²

1.Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

2.Miembro grupo ETHOS (SEFH).

3.Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España.

4.Servicio de Farmacia. Hospital Río Carrión, Palencia, España.

Fecha de recepción: 05/03/2023 - Fecha de aceptación: 17/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200005>

RESUMEN

Objetivo: Conocer la realidad del farmacéutico de hospital en relación a la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia.

Método: Se diseñó una encuesta de 22 preguntas acerca de la Ley de regulación de la eutanasia y se difundió via *on-line* a los farmacéuticos hospitalarios pertenecientes a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La solicitud de participación se llevó a cabo en mayo 2022.

Resultados: Se recopilaron 242 respuestas siendo un 66% facultativos especialistas de área. Cabe destacar que el

81% afirmaban conocer la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia y el 63% no se declararía objetor de conciencia. Los protocolos de actuación para la prestación de ayuda para morir sólo existían antes de tener el primer caso en el 31% de los hospitales.

Conclusiones: Solo conociendo el pronunciamiento del profesional facultativo ante la prestación de ayuda para morir puede conocerse la realidad y mejorar la asistencia. Ante las incógnitas y falta de desarrollo normativo se crea la necesidad de contar con equipos de profesionales formados que lleven a cabo esta prestación.

Palabras clave: **Eutanasia, Ley Orgánica de regulación de la eutanasia, farmacéutico de hospital, España.**

The regulation of euthanasia in Spain and the hospital pharmacist: state of the art.

SUMMARY:

Objective: To know the reality of the hospital pharmacist in relation to the Spanish Law 3/2021, of regulation of euthanasia

Methods: A 22-question survey regarding the Law that regulates euthanasia in Spain was designed and spread online to hospital pharmacists belonging to the Spanish Society of Hospital

Pharmacy. The request for participation was sent in May 2022.

Results: 242 responses were collected, 66% of which came from area specialists. It is important to highlight that 81% claimed to be aware of the Spanish Law 3/2021 and the results showed that 63% of the respondents would not declare themselves a conscientious objector. The action

protocols for the provision of Aid in Dying only existed before the first case was carried out in 31% of the hospitals in Spain.

Conclusions: Only by knowing the pronouncement of the health professionals regarding the provision of Aid in Dying, the current situation can be known and, therefore, the patient care been improved. Given the unknowns and lack of normative development, the need for teams of trained professionals to carry out the provision for the service is needed.

Keywords: **Euthanasia, Law of regulation of euthanasia, hospital pharmacist, Spain.**

INTRODUCCIÓN

La Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia, más conocida como Ley de eutanasia, irrumpió en la vida de los farmacéuticos hospitalarios en marzo de 2021. Se trata de una Ley que despenaliza y regula, en todo el territorio español, el derecho que corresponde a toda persona que cumpla las condiciones exigidas a solicitar y recibir la prestación sanitaria de ayuda para morir, el procedimiento que ha de seguirse y las garantías y cautelas que han de observarse. Además, esta Ley determina los deberes del personal sanitario que atiende a esas personas, definiendo su marco de actuación, y regulando las obligaciones de las administraciones e instituciones concernidas para asegurar el correcto ejercicio del derecho subjetivo reconocido en esta Ley. La eutanasia deriva de las palabras griegas «eu», que significa «bueno» y «thanatos» que se traduce por «muerte», es decir, significa etimológicamente «buena muerte» y se puede definir como el acto deliberado de dar fin a la vida de una persona, producido por voluntad expresa de la propia persona y con el objeto de evitar un sufrimiento, ya sea por causa de padecimiento grave, crónico e incapacitante o enfermedad grave e incurable, que la persona experimenta como inaceptable y que no puede mitigarse por otros medios^{1,2}. Por tanto, la eutanasia, también denominada ayuda médica a morir, o suicidio asistido, ha pasado a ser una prestación más del Sistema Nacional de Salud, por lo que cuenta con financiación pública y tendrá consideración legal de muerte natural a todos los efectos.

El debate sobre la eutanasia, tanto desde el punto de vista de la Bioética como del Derecho, es un tema de interés tratado tanto en nuestro país, como en otros países occidentales durante las últimas décadas. Un debate abierto con encrucijada clínica en el que confluyen diferentes causas, como son la creciente prolongación de la esperanza de vida, en condiciones de importante deterioro físico y psíquico; y el incremento de los medios técnicos capaces de sostener durante un tiempo prolongado la vida de las personas, sin lograr la curación o una mejora significativa de la calidad de vida¹. De esta manera, el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) ha llevado a cabo distintos sondeos acerca de la opinión de la población española sobre la eutanasia con los siguientes resultados, el 53% de las personas preguntadas estaban a favor de regular por ley este derecho en 1988, dato que ascendió al 64.5% en 2009 y al 77.5% en 2011, último sondeo realizado por dicho Centro³. Aunque el CIS no haya vuelto a preguntar sobre la eutanasia, la empresa Metroscopia ha seguido haciéndolo regularmente y en 2017 el 84% de los encuestados creía que los enfermos incurables tenían derecho a que los médicos le proporcionasen algún producto para poner fin a su vida sin dolor³, dato que se mantuvo aproximado en 2019 (87%)⁴.

La despenalización y regulación de la eutanasia en pretendidas excepcionalidades se asientan sobre la difícil conjugación de unas libertades, como derecho de toda persona, logradas en la Ley, a la vez que plantea conflictos de privacidad e intimidad del proceso, así como en los plazos y la edad. Todo ello, en procesos tan vulnerables como el final de la vida. La Constitución Española de 1978 (CE1978), recoge como derechos fundamentales el pleno respeto a la vida y a la integridad física y moral, y de otros, bienes como son la dignidad, la libertad o la autonomía de la voluntad^{1,5}.

La Ley distingue entre dos modalidades de prestación de ayuda para morir (PAM), que se podrán realizar tanto en centros sanitarios públicos y privados o concertados, como en el domicilio del paciente, el cual, puede elegir entre: a) la administración directa de una sustancia por parte de profesional sanitario competente (eutanasia activa); o, b) la prescripción o suministro por parte de profesional sanitario de una sustancia de manera que el paciente se la pueda autoadministrar para causar su propia muerte. En esta última modalidad, el profesional sanitario, de forma intencionada y con conocimiento, facilita los medios necesarios, incluido el asesoramiento sobre la sustancia y las dosis necesarias de medicamentos^{6,7}. Para llevar a cabo un control de legalidad sobre todo el procedimiento se ha diseñado la Comisión de Garantía y Evaluación, órgano colegiado que tiene la competencia para el reconocimiento legal del derecho de ayuda para morir⁶.

En lo que concierne a la Bioética, el expresidente del Comité de Bioética de España, Federico De Montalvo, comunicó que la Ley de eutanasia es “una ley confusa” y “manda un mensaje peligroso a una sociedad envejecida y con muchas enfermedades crónicas”, preocupándole la “falta de precisión en seguridad” del texto normativo porque “usa términos de manera confusa, confunde eutanasia con auxilio al suicidio, confunde discapacidad persistente, cuando tendría que hablar de un sufrimiento persistente”. El principal problema, según señala De Montalvo, es que la Ley pueda “abrir camino a la muerte” y que la eutanasia se acabe “aplicando a personas que no la han pedido”⁸.

La realidad, es que actualmente, casi dos años después de la publicación de esta Ley, hay incógnitas sobre su aplicación sin resolver e incertidumbres a las que dar respuesta. Por ello, el Grupo de Bioética y Ética Clínica (ETHOS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), quiso tener una visión de los farmacéuticos hospitalarios del ámbito nacional, ya que constituyen un eslabón importante entre los profesionales sanitarios implicados en la aplicación de esta Ley, pues los medicamentos empleados en este proceso son medicamentos de uso hospitalario, implicando directamente al colectivo de la Farmacia Hospitalaria (FH). Estos medicamentos deben usarse de forma adecuada, ya que se trata de medicamentos en situaciones especiales, que no requieren actuación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, pero que no tienen ni la indicación ni las dosis terapéuticas, puesto que se usan dosis letales. Para ello han de establecerse protocolos que aseguren la adecuación, el cumplimiento de los procedimientos y la seguridad, tanto en la elaboración de los medicamentos, en kits, como en el seguimiento de los procesos. Además, el farmacéutico hospitalario, al igual que el resto de los profesionales sanitarios implicados en la PAM, podrá ejercer su derecho a la objeción de conciencia, entendiéndose por objeción de conciencia el rechazo o la negativa a realizar la citada prestación por razones de conciencia. Se trata de una decisión individual del profesional sanitario directamente implicado en la PAM, la cual deberá manifestarse anticipadamente y por escrito a fines organizativos. La objeción de conciencia siempre se vive como un conflicto entre dos deberes, el de respetar las decisiones de los pacientes, de los superiores, de las normas o reglamentos, y el de la fidelidad de los profesionales a sus propias creencias y valores⁹.

MATERIAL Y METODOS

Siguiendo las recomendaciones de PRISMA, se realizó un estudio de revisión con cuatro fases preliminares: identificación, selección, elegibilidad e inclusión¹⁰. Se tomaron de referencia cuatro encuestas dirigidas a profesionales médicos colegiados en Bizkaia⁴, Madrid¹¹, Tarragona¹² y Las Palmas¹³.

Posteriormente se diseñó una encuesta acerca de la Ley de regulación de la eutanasia que se difundió a través de la SEFH a todos los farmacéuticos hospitalarios socios de esta. Se trataba de una encuesta *on-line* utilizando una de las herramientas disponibles en la web 2.0, la aplicación Google Forms. Este programa permite, una vez diseñada la encuesta, su envío por correo electrónico, incluyendo el enlace para contestarla, de forma absolutamente anónima.

La primera parte de la encuesta recogía datos demográficos: sexo (masculino, femenino), edad (<30 años, 30-40 años, 41-50 años, 51-60 años y > 60 años), categoría profesional (facultativo especialista de área, farmacéutico interno residente, jefe de servicio), formación bioética (sí, no) y número de camas del hospital donde se ejerce la actividad (< 100 camas, 100-300 camas, 301-600 camas y > 600 camas).

A continuación, la encuesta contenía 3 bloques, con un total de 22 preguntas:

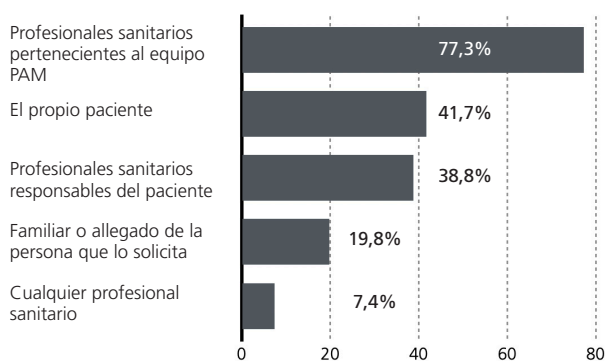
- **Bloque 1.** Solicitud de prestación de ayuda para morir. Incluía 2 preguntas.
- **Bloque 2.** Objeción de conciencia. Incluía 5 preguntas.
- **Bloque 3.** Eutanasia y Farmacia Hospitalaria en la práctica asistencial. Incluía 15 preguntas.

Finalmente, la encuesta contaba con un apartado de comentarios y/o sugerencias.

La solicitud de participación se llevó a cabo durante la segunda quincena de mayo 2022 y los correos electrónicos de los destinatarios se obtuvieron a través de la SEFH.

Los resultados se exportaron a una hoja de Excel y los datos se expresaron con tablas de frecuencias y porcentajes.

Figura 1. ¿Quién debería aplicar la eutanasia?



RESULTADOS

Se obtuvieron 242 respuestas de los 4372 socios que constituyen la SEFH. De estas 242 respuestas, el 68.6% de los encuestados eran de sexo masculino y atendiendo a la edad, la distribución fue del 33.5% entre 30 y 40 años, 26.9% entre 41 y 50 años, 19% entre 51 y 60 años, 14.9% menor de 30 años y 5.7% mayor de 60 años. La mayoría de los farmacéuticos eran facultativos especialistas de área (66.1%), el 20.7% eran jefes de servicios y sólo el 13.2% afirmaban ser farmacéuticos residentes. El 57.4% de los farmacéuticos sí tenían formación en bioética y respecto al número de camas de los hospitales en los que trabajaban, el 33.1% lo hacían en un hospital de más de 600 camas, el 28.9% entre 301 y 600 camas, el 28.9% entre 100 y 300 camas y sólo un 9.1% trabajaban en un hospital de menos de 100 camas.

Analizando las preguntas que constituían el bloque 1, la mayoría de las respuestas (81%) afirmaban conocer la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la eutanasia y el 77.3% pensaban que los profesionales sanitarios pertenecientes al equipo de PAM son quienes deberían de aplicar la eutanasia (figura 1).

En el bloque 2, consistente en la objeción de conciencia, dos tercios del total de los farmacéuticos no se declaraban objetores de conciencia y estaban en desacuerdo o muy en desacuerdo con la afirmación "el personal sanitario está obligado por ley a llevar a cabo la PAM aunque sea una práctica contraria a sus creencias personales o religiosas", 63.3% y 68.2%, respectivamente. Además, el 42.6% reflejaba disponer de un registro de objetores de conciencia en su Servicio de Salud y el 11.6% afirmaban haber realizado la objeción de conciencia principalmente mediante el registro autonómico de la Consejería de Sanidad o registro del hospital (tabla 1, figuras 2 y 3).

Figura 2. Pregunta 4. ¿Cómo de acuerdo o en desacuerdo está con la afirmación: "el personal sanitario está obligado por ley a llevar a cabo la prestación de ayuda a morir aunque sea una práctica contraria a sus creencias personales o religiosas"?

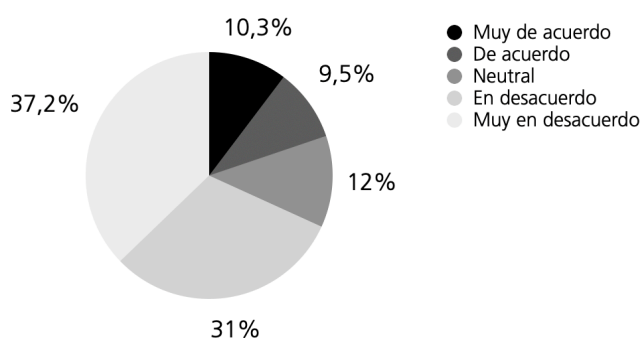
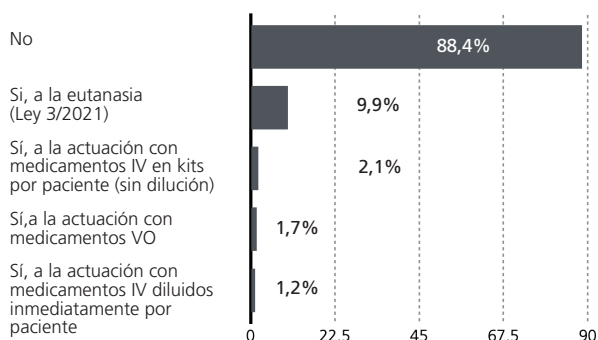


Tabla 1. Bloque 2. Objeción de conciencia.

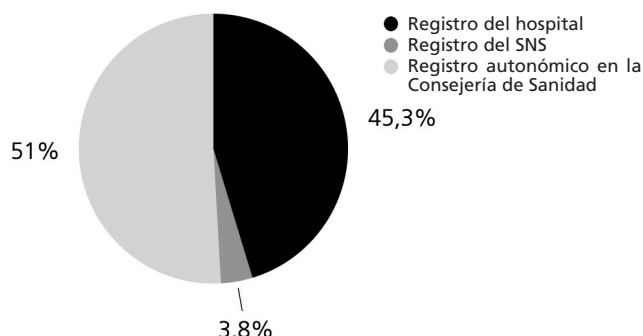
	Sí	No	No sabe/ no contesta
Pregunta 3. ¿Se declararía usted objetor de conciencia, planteada como una objeción monolítica o genérica a todo acto eutanásico?	26%	63.3%	10.7%
Pregunta 5. En su Servicio de Salud, ¿se dispone de un registro de objetores de conciencia?	42.6%	43.4%	14%

Figura 3.
Pregunta 6. ¿Ha realizado la objeción de conciencia?
Señale una o varias opciones.



Respecto al bloque 3, que trataba de la eutanasia y la FH en la práctica asistencial, el 69.8% de las respuestas refería que existía un protocolo de actuación para PAM en su Comunidad Autónoma. Además, algo más de la mitad no consideraban que debiera haber un hospital de referencia autonómico y el 46.7% indicaban que ya había sido solicitada la primera PAM en su hospital, existiendo en el 56.6% de los hospitales protocolos de actuación para llevar a cabo dicho proceso. Dichos protocolos, sólo existían antes de tener el primer caso en el 31.3% de los hospitales y la mitad no sabían si se había establecido o no un equipo de referencia para llevarlo a cabo. Por el contrario, los encuestados que sí confirmaban el establecimiento de dicho equipo de referencia, afirmaban estar formado

Pregunta 7. En caso afirmativo, ¿Mediante qué registro lo ha realiza?



principalmente (54.2%) por facultativos especialistas de área y ante la afirmación "es imprescindible que el equipo de profesionales miembros del grupo de PAM (médicos, farmacéuticos y enfermeros) adquieran formación específica, jurídica, ética y técnica proporcionada por la Comunidad Autónoma", el 91.8% estaban muy de acuerdo o de acuerdo. Respecto a la adquisición del medicamento oral pentobarbital, el 56.2% de los encuestados referían que no se había adquirido en sus respectivos hospitales. Al tratar la medicación intravenosa, en el 54.2% de los casos se dispensa en forma de "kits" individuales y en caso de ser necesaria la reconstitución previa para la administración, sólo el 21.6% de los casos realiza dicha reconstitución en el Servicio de Farmacia (tabla 2 y figuras 4, 5 y 6).

Figura 4.
Pregunta 12. En el hospital donde trabaja ¿existe protocolo de actuación para llevar a cabo dicho proceso?

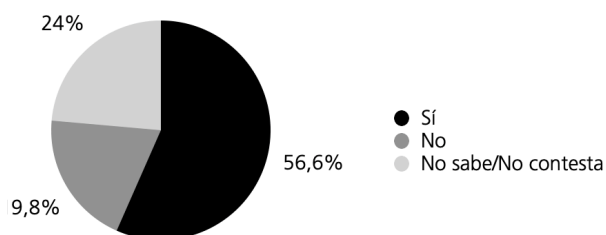
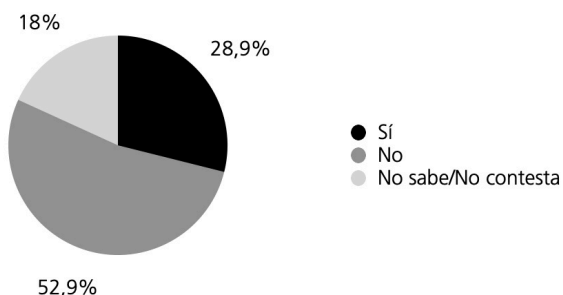
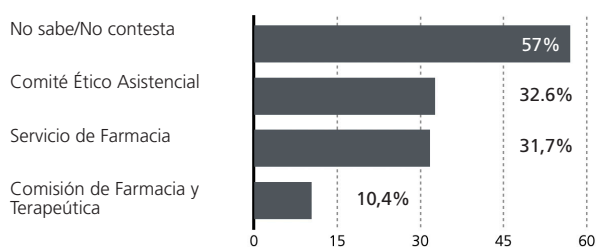


Figura 5.
Pregunta 15. En su Servicio de Farmacia, ¿se ha establecido un equipo de referencia para llevar a cabo el protocolo?



Pregunta 13. ¿Quién ha participado en la realización del protocolo de actuación de su hospital? Señale una o varias opciones.



Pregunta 16. En caso afirmativo, ¿Quién lo forma? Señale una o varias opciones.

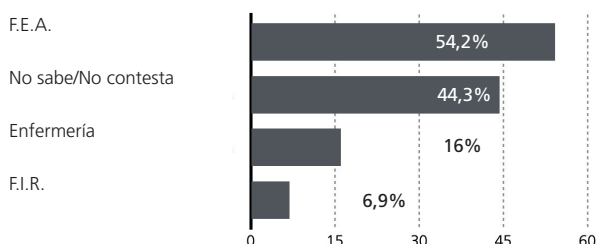
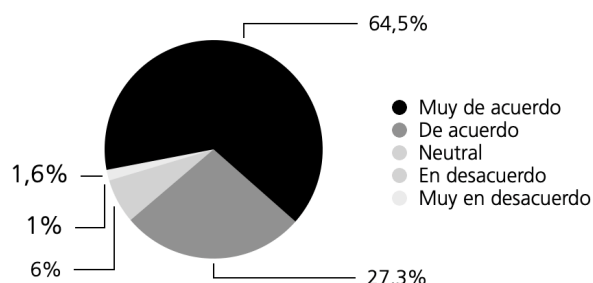


Tabla 2. Bloque 3. Eutanasia y Farmacia Hospitalaria en la práctica asistencial

	Sí	No	No sabe/ no contesta
Pregunta 8. En el Comité Autonómico de seguimiento y evaluación de la prestación de ayuda para morir, ¿sabe si hay presencia de farmacéutico de hospital?	15.7%	20.7%	63.6%
Pregunta 9. En su Comunidad Autónoma, ¿existe un protocolo de actuación para prestación de ayuda para morir?	69.8%	3.8%	26.4%
Pregunta 10. ¿Considera que debería haber un hospital de referencia autonómico?	33.9%	52.5%	13.6%
Pregunta 11. En el hospital donde trabaja, ¿ha sido solicitada alguna prestación de ayuda para Morir?	46.7%	30.2%	23.1%
Pregunta 14. ¿Existía ese protocolo antes de tener el primer caso? (227 respuestas)	31.3%	28.2%	40.5%
Pregunta 18. ¿Se ha adquirido el medicamento pentobarbital (Pentotal) para dicha finalidad?	16.5%	56.2%	27.3%
Pregunta 19. En la adquisición de dicho medicamento, ¿se han tenido problemas para su adquisición? (176 respuestas)	11.9%	19.9%	68.2%
Pregunta 20. ¿Se dispensa la medicación IV en forma de "kits" individuales? (225 respuestas)	54.2%	19.1%	26.7%
Pregunta 21. En caso de ser necesaria la reconstitución previa para su administración IV, ¿se realiza en el Servicio de Farmacia? (222 respuestas)	21.6%	43.7%	34.7%
Pregunta 22. Respecto a la solución oral de pentobarbital, ¿se dispone de una zona específica de almacenamiento tras su preparación? (205 respuestas)	17.6%	28.8%	53.6%

Figura 6.

Pregunta 17. Es imprescindible que el equipo de profesionales miembros del grupo de Prestación de Ayuda para Morir (médicos, farmacéuticos y enfermeros) adquieran formación específica, jurídica, ética y técnica proporcionada por la Comunidad Autónoma.



DISCUSIÓN

Al no disponer de un pronunciamiento ni posicionamiento del colectivo farmacéutico en España, una encuesta *on-line* estructurada ha resultado ser útil para conocer: la realidad del farmacéutico de hospital en cuanto a su conocimiento de la Ley de regulación de la eutanasia, la percepción del derecho a la objeción de conciencia *versus* el deber en la aplicación de la PAM y la actividad del farmacéutico hospitalario en la prestación farmacéutica, en relación con los medicamentos en la ayuda a morir.

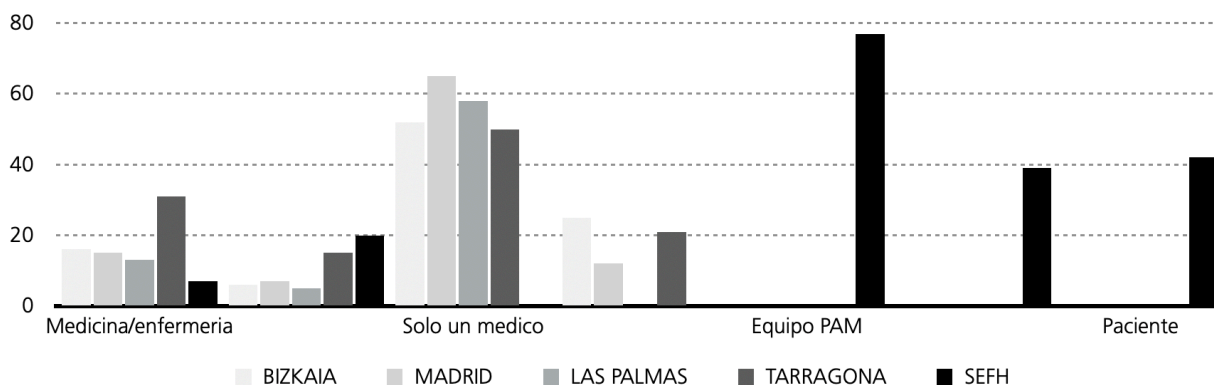
Las cuatro encuestas a médicos colegiados de Bizkaia⁴, Madrid¹¹, Tarragona¹² y Las Palmas¹³ consultadas, se realizan de manera previa a la aprobación de la ley, mientras que la difundida a través de la SEFH es posterior. Esto podría explicar el por qué los farmacéuticos inciden en la necesidad de contar con equipos de profesionales formados que lleven a cabo la PAM, pues se plantean incógnitas y falta de desarrollo normativo tras la aprobación de la vigente ley.

Además, el razonamiento que podría dar explicación a que más de la mitad de los profesionales facultativos no solicitarían la objeción de conciencia es que concilian la garantía de PAM como un acto médico y no como un acto sanitario, mientras que en la otra mitad se generan conflictos con el derecho fundamental a la libertad de creencias y valores⁹, descritos en la CE1978. La diferencia temporal en la difusión de las encuestas podría explicar las diferencias entre las creencias personales o religiosas. Son los profesionales facultativos en Tarragona y SEFH los que mayormente no solicitarían la objeción de conciencia con toda seguridad o con elevada probabilidad (68% y 63% respectivamente). A estos datos, les seguían los obtenidos por Bizkaia (60%), Las Palmas (58%) y Madrid (48%). Por el contrario, sí la solicitarían con toda seguridad o con elevada probabilidad el 38% de los encuestados en el caso de Madrid, seguida de Tarragona (31%), Las Palmas y Bizkaia (28%) y SEFH (26%). El resto de los encuestados no sabían/no contestaban.

El porcentaje de profesionales que opinaban que deberían tener derecho a negarse o no estar obligados por ley a llevar a cabo la PAM, eutanasia o suicidio médicamente asistido (SMA) es: 91% en Tarragona, 90% en Madrid, 82% en Bizkaia y 80% en Las Palmas. En cuanto a la pregunta formulada por la SEFH, y tras la entrada en vigor de la ley, el 68% de los encuestados no se sentían obligados a llevar a cabo la PAM, mientras que el 20% sí se sentían así. Este sentimiento de no obligación a llevar a cabo la PAM ya lo reflejaban el 15% de los médicos de Bizkaia, 13% de Las Palmas y 9% de Madrid y Tarragona.

La mayoría de los médicos encuestados (52-65%) opinaban que debería aplicar la eutanasia solamente un médico mientras que el 77% de los farmacéuticos hospitalarios creían que debía ser responsabilidad de los profesionales sanitarios pertenecientes al equipo PAM (figura 7).

Finalmente, los resultados reflejan una clara relación entre las habilidades empáticas y la práctica clínica

Figura 7. ¿Quién debería aplicar la eutanasia?

teniendo esto un efecto positivo en la conducta ético-profesional con el paciente y en menor percepción de soledad¹⁰ ante un acto sanitario para el que no hemos sido formados.

CONCLUSIONES

Esta encuesta ha resultado útil para conocer la realidad del farmacéutico hospitalario en relación a la Ley de regulación de la eutanasia, y permite observar diferencias o similitudes entre los distintos facultativos sanitarios.

Para concluir, es importante destacar que solo conociendo el pronunciamiento del profesional facultativo ante la PAM puede conocerse la realidad y mejorar la asistencia. La aplicación de la ley de regulación de la eutanasia requiere formación ética, jurídica y técnica, así como de soportes psicológicos (*debrefing*) para los sanitarios que la practican.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia [Internet]. [Consultado 20 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2021/03/24/3>
2. Manual de buenas prácticas en eutanasia. Ministerio de Sanidad (2021) [Internet]. [Consultado 20 Dic 2022]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/eutanasia/docs/Manual_BBPP_eutanasia.pdf
3. Ley de la eutanasia: el CIS lleva 9 años sin preguntar a los españoles por su opinión sobre este tema [Internet] [Consultado 22 Dic 2022]. Disponible en: <https://maldita.es/malditateexplica/20201217/Ley-eutanasia-cis-encuestas-metroscopia/>.
4. Eutanasia y suicidio médicamente asistido. Un informe del Colegio de Médicos de Bizkaia [Internet] [Consultado 22 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.cmb.eus/encuesta-eutanasia-y-suicidio-medicamente-asistido-del-cmb-eutanasia>
5. Comunicado de la Junta de la Asociación Española de Bioética y Ética Médica (AEBI) en relación con la proposición de Ley presentada por el PSOE en el congreso de diputados sobre la Eutanasia. XXV aniversario AEBI (Asociación Española de Bioética y Ética Médica) [Internet] [Consultado 5 Ene 2023]. Disponible en: <http://aebioetica.org/archivos/ComunicadoAEBIEutanasia-2020.pdf>
6. Procedimiento para cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2021 de regulación de la Eutanasia en la CCAA de Murcia, Junio 2021 [Internet] [Consultado 30 Dic 2022]. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/483900-Procedimiento_para_el_cumplimiento_de_la_Ley_Organica_3-2021.pdf
7. Vega García S, Gorostiaga Casas A. Fármacos para la ayuda a morir. AMF 2022; 18(1):28-31.
8. Serrano JA. Comentarios a la Ley de Eutanasia [Internet] [Consultado 30 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/comentarios-a-la-Ley-de-eutanasia/>
9. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre la Objeción de Conciencia en relación con la prestación de la ayuda para morir de la Ley Orgánica Reguladora de la Eutanasia. [Internet] [Consultado 30 Dic 2022]. Disponible en: <http://www.comitedebioetica.es>
10. Núñez C., Deza S. F, Tapichuana J. C., Chirinos L. M., Gutiérrez A. S., Delgado B. R et al. Empatía y Soledad en el contexto de las profesiones sanitarias: Artículo de revisión. Cuaderno de Bioética, 2022; 33(109): 303-316
11. Resultados de la encuesta sobre la opinión de los colegiados y colegiadas en el ICOMEN sobre la eutanasia [Internet] [Consultado 10 Ene 2023]. ". Disponible en: <https://www.cmb.eus/resultados-encuesta-colegios-de-madrid-las-palmas-y-tarragona-eutanasia>
12. Estudio sobre la percepción de la eutanasia entre el colectivo de médicos. Informe de resultados. eutanasia [Internet] [Consultado 10 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.cmb.eus/resultados-encuesta-colegios-de-madrid-las-palmas-y-tarragona-eutanasia>
13. Resultados encuesta eutanasia". [Internet] [Consultado 10 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.cmb.eus/resultados-encuesta-colegios-de-madrid-las-palmas-y-tarragona-eutanasia>



Análisis de las prescripciones y dispensaciones de psicofármacos en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza, Argentina

HARIYO RE, PANINI AC, TEVES MR, CALDERÓN CP

Farmacología, Departamento de Farmacia. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera. San Luis (Argentina)

Fecha de recepción: 12/05/2021 - Fecha de aceptación: 22/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200006>

RESUMEN

El Uso Racional de Medicamentos refiere a prácticas adecuadas en cada componente de la cadena de utilización. En este trabajo, nuestro objetivo radicó en determinar el perfil de las prescripciones de psicofármacos recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina), evaluar posibles errores, medir la magnitud del consumo e identificar los psicofármacos de primera elección. Se efectuó un análisis observacional, transversal y retrospectivo de prescripciones dispensadas entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020. Los datos se obtuvieron directamente desde las prescripciones. Los fármacos se codificaron según el sistema de clasificación ATC y los diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades, ambos propuestos por la OMS. La prueba del Chi-cuadrado se utilizó para comparar las variables. Una probabilidad de $p < 0,05$ fue considerada estadística-

mente significativa. Se registraron 7.836 prescripciones en 7.041 recetas (media por paciente = $1,11 \pm 0,32$). Hubo mayor prescripción de psicofármacos a pacientes femeninos ($\chi^2 p < 0,001$). Las especialidades médicas que más prescribieron los psicofármacos dispensados fueron Clínica, Medicina Familiar y Psiquiatría. Los fármacos psicolepticos fueron los mayormente prescritos, seguido de los antiepilépticos, psicoanalépticos y analgésicos. El 43,76% del total correspondió a benzodiazepinas, principalmente clonazepam, alprazolam y bromazepam. Clonazepam fue el fármaco más prescrito en el período analizado (21,75%), principalmente para diagnósticos de trastornos de ansiedad, hipertensión arterial y depresión. Los registros obtenidos muestran un elevado consumo de ciertos psicofármacos, resultando coincidente con estudios semejantes, hallándose idéntica relación con los fármacos más prescritos, sexo y especialidad del profesional prescriptor.

Palabras clave: **Fármacos psicotrópicos, análisis, prescripciones de fármacos, farmacoepidemiología.**

Prescriptions and dispensations analysis of psychotropic drugs in a pharmacy office of Mendoza province, Argentina

SUMMARY

The Rational Use of Medicines it refers to adequate practices in each component of the utilization chain. In this work, our objective was to determinate profile of psychotropic drugs prescriptions received and dispensed in a pharmacy office of Mendoza province (Argentina), with evaluation of possible errors, determination of the magnitude consumption and identification of first-choice psychotropic drugs. It was performed an observational, cross-sectional, and retrospective analysis of the prescriptions dispensed between January 1 and June 30, 2020.

Data were obtained directly from prescriptions. Drugs were coded according to the ATC classification system and diagnoses according to the International Classification of Diseases, both proposed by the WHO. The Chi-square test was used to compare the variables. A probability of $p < 0.05$ was considered significant statistically. It was registered 7,836 prescriptions in 7,041 prescriptions (mean per patient = 1.11 ± 0.32). There was a greater prescription of psychotropic drugs to female patients ($\chi^2 p < 0.001$). The clinical medical did result the professional that more prescribed

the psychotropic drugs dispensed followed by Family Medicine and Psychiatry specialties. Psycholeptic drugs were the most prescribed, followed by antiepileptic, psychoanaléptic and analgesic drugs. 43.76% of the total corresponded to benzodiazepines, mainly clonazepam, alprazolam and bromazepam. Clonazepam was the most prescribed drug in the analyzed period (21.75%), mainly for diagnosing anxiety disorders, arterial hypertension, and depression. The records obtained show a high consumption of certain psychotropic drugs groups, which coincides with similar studies, finding an identical relationship with the most prescribed drugs, sex, and speciality of the prescribing professional.

Key words: **Psychotropic drugs, analysis, drug prescriptions, pharmacoepidemiology.**

INTRODUCCIÓN

La instauración del concepto referente al Uso Racional de los Medicamentos (URM), refiere al ejercicio de prácticas adecuadas en cada uno de los distintos componentes de la cadena de utilización del medicamento, en las que se incluyen las actividades de producción, distribución, almacenamiento, prescripción, dispensa, adquisición y utilización por parte del paciente¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2002 manifestó que: *“En todo el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada”,* y que *“...el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta”*². Tal aseveración emitida por la autoridad sanitaria hace casi dos décadas atrás denota la problemática a nivel mundial referente a la postura que adoptan diferentes profesionales de salud e inclusive ciertos pacientes, frente al uso de los medicamentos. En este sentido, la colaboración que puede prestar la actuación del farmacéutico, como agente del campo de la salud encargado de la dispensa y promotor de las buenas prácticas de utilización de los medicamentos que dispensa, es de vital importancia a la hora de que los pacientes tomen los medicamentos en forma adecuada y en la práctica de la atención farmacéutica en los servicios de vigilancia y seguimiento farmacoterapéutico, auxiliando al profesional prescriptor.

El URM que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) tiene sus principios básicos en el conocimiento de los procesos de neurotransmisión, debido a que la mayoría de estos principios farmacológicamente activos manifiestan su mecanismo de acción por regulación de la transmisión sináptica³. De acuerdo con el sistema de Codificación Anatómica, Terapéutica, Química (Clasificación ATC) propuesto por la OMS⁴, los fármacos que actúan sobre el SNC están agrupados en el grupo N del primer nivel de clasificación⁵.

Informes emitidos por el Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC), denotan que los medicamentos que actúan sobre el SNC se encuentran dentro de los cuatro grupos de medicamentos con mayor tasa de facturación en nuestro país, en conjunto con los que actúan sobre el aparato digestivo y metabolismo, los anti-neoplásicos e inmunomoduladores y los que actúan sobre el aparato cardiovascular. Durante el año 2020, el 11,85% de la facturación total anual de la industria farmacéutica fue representada por los medicamentos que actúan sobre el SNC (39.362,3 millones de pesos)⁶.

Este trabajo tiene como objetivo establecer un perfil de las prescripciones de psicofármacos recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia situada en la provincia de Mendoza (Argentina), evaluar posibles errores que pudieran estar presentes en las mismas, medir la magnitud del consumo de psicofármacos e identificar las drogas de primera elección, para poder así promover y contribuir al URM.

METODOLOGÍA

El diseño del estudio se basó en un análisis observacional, transversal y retrospectivo de todas las prescripciones de psicofármacos recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia privada de la provincia de Mendoza, Argentina, en el período comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020. Los criterios de inclusión utilizados fueron que las prescripciones involucraran psicofármacos y que fueran dispensadas en el período de registro de datos. Fueron excluidas del estudio todas aquellas prescripciones de medicamentos

que no pertenecieran al grupo N de la clasificación ATC y todas aquellas prescripciones dispensadas fuera del período de tiempo antedicho.

Los datos clínicos fueron obtenidos directamente desde las prescripciones. La muestra estuvo constituida por aquellos pacientes que acudieron a la oficina de farmacia en cuestión.

En la planilla de registro de datos, tanto los pacientes como los profesionales prescriptores fueron codificados con el objetivo de mantener el anonimato de los mismos.

Los registros se cargaron en una hoja de cálculo creada en el programa Microsoft Office Excel para Microsoft 365 (Microsoft, EE.UU.), la cual se utilizó para el análisis y determinación de las frecuencias absolutas y relativas de cada una de las variables.

Los fármacos se codificaron según el sistema de Clasificación Internacional ATC (Anatómico, Terapéutico y Químico) propuesto por la Organización Mundial de la Salud⁴ y disponible en internet⁵. Los diagnósticos se codificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud⁷.

En este trabajo se incluyó el registro de todos aquellos fármacos cuya condición de expendio sea bajo la modalidad “venta bajo receta” o “venta bajo receta archivada” según la legislación que rige en la República Argentina, quedando exceptuados los medicamentos OTC (de venta libre).

En la comparación de las variables se utilizó la prueba del Chi-cuadrado o χ^2 realizada con el programa Microsoft Office Excel para Microsoft 365 (Microsoft, EE.UU.). Una probabilidad de $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Los resultados presentados son referentes a los registros de prescripciones de psicofármacos recibidas y dispensadas desde el 1 de enero y hasta el 30 de junio de 2020, donde fueron analizadas 7.041 recetas con 7.836 registros de prescripciones de fármacos del grupo N de la Clasificación ATC. La media de fármacos por paciente fue de $1,11 \pm 0,32$. En 6.261 recetas (88,92%) fue prescrito un solo psicofármaco, en 771 recetas (10,95%) lo fueron 2 y en 9 recetas (0,13%) se registró la presencia de 3 prescripciones de psicofármacos.

En la confrontación del género de los pacientes vs. recetas de prescripción de psicofármaco/s, se observó una mayor prevalencia hacia el sexo femenino ($n=4.787$ recetas; $\chi^2 p < 0,001$). El 32,01% de las prescripciones restantes ($n=2.254$ recetas) correspondieron al sexo masculino (ver tabla 1). No fueron halladas diferencias estadísticamente significativas entre los registros de cantidad de recetas dispensadas en cada uno de los meses que abarcó el estudio (1.105, 1.089, 1.220, 1.186, 1.215 y 1.226 recetas respectivamente para los meses de enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio de 2020).

La distribución del total de fármacos del grupo N prescritos discriminados por subgrupo terapéutico de la clasificación ATC nos evidencia que, en el período de estudio considerado, los fármacos psicolépticos (36,23%) fueron los mayormente prescritos, seguido de los fármacos antiépilépticos, psicoanalépticos y analgésicos (ver tabla 2). Dentro de los psicolépticos, los subgrupos terapéuticos o farmacológicos involucrados en las prescripciones registradas fueron los fármacos ansiolíticos ($n=1.745$), los antipsicóticos ($n=819$) y los fármacos hipnótico-sedantes ($n=275$), cuya distribución se muestra en la tabla 3. Por su parte, en las ta-

blas 4, 5 y 6 se muestran las distribuciones de los fármacos antiepilépticos, psicoanalépticos y analgésicos, respectivamente.

En la figura 1 se observa que las mayores proporciones de la prescripción de fármacos psicolépticos (χ^2 $p < 0,01$ vs. masculino), antiepilépticos (χ^2 $p < 0,05$ vs. masculino), psicoanalépticos (χ^2 $p < 0,001$ vs. masculino) y analgésicos (χ^2 $p < 0,01$ vs. masculino) fueron registradas en el sexo femenino; en cambio, en otros psicofármacos [antiparkinsonianos (N04) y otros fármacos que actúan sobre el SNC (N07)] la diferencia resultó ser estadísticamente no significativa entre los grupos.

En cuanto a los profesionales prescriptores, las especialidades médicas asociadas más frecuentemente a la prescripción de los psicofármacos dispensados fueron la Clínica ($n=3.374$; 47,92%), la Medicina Familiar ($n=2.131$; 30,27%) y la Psiquiatría ($n=503$; 7,14%), mayormente (ver tabla 7).

Dentro de las 7.836 prescripciones (100%) se identificó la presencia de 3.429 unidades de prescripción de benzodiazepinas (43,76%), principalmente clonazepam ($n=1.704$; 49,69%), alprazolam ($n=1.091$; 31,82%) y bromazepam ($n=295$; 8,60%); mayormente prescritas a pacientes del sexo femenino ($n=2.428$; 70,81%; χ^2 $p < 0,001$). Los diagnósticos predominantes que motivaron la prescripción de benzodiazepinas resultaron ser ansiedad [($n=1.488$), femenino=1.031, masculino=457], hipertensión arterial [($n=401$), femenino=266, masculino=135] y depresión [($n=242$), femenino=173, masculino=69].

Clonazepam fue el fármaco más prescrito en todo el período de análisis ($n=1.704$), involucrando el 21,75% de todas las prescripciones registradas. Los diagnósticos principales que motivaron su prescripción fueron los trastornos de ansiedad ($n=782$), hipertensión arterial ($n=210$) y depresión ($n=148$). El 77% del total de prescripciones de clonazepam fueron emitidas por especialistas en medicina clínica ($n=751$) y medicina familiar ($n=561$).

En el análisis de las combinaciones a dosis fijas (CDF) en las cuales hubiera contenida al menos un fármaco del grupo N de la Clasificación ATC, se detalló la prescripción mayoritaria de la CDF: tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg [($n=310$); 79,08%), femenino=224, masculino=86], y en menor proporción, de las CDF: bupropión 90 mg + naltrexona 8 mg [($n=30$); 9,68%), femenino=30] y alprazolam 0,25 mg + sulpirida 50 mg [($n=28$); 9,03%), femenino=21, masculino=7].

DISCUSIÓN

En base a los registros de datos de prescripción de fármacos que actúan a nivel del SNC obtenidos directamente de las recetas, que fueron recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia situada en la provincia de Mendoza (Argentina) en el período comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2020, determinamos, en primera medida, una diferencia estadísticamente significativa hacia una mayor cantidad de prescripciones de psicofármacos a pacientes del sexo femenino. En ello, observamos coincidencia, en relación con el consumo de psicofármacos vs. sexo, como

Tabla 1. Distribución del sexo de los pacientes a los cuales se les prescribieron psicofármacos analizados en las recetas dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020

Sexo	n	Porcentaje
Femenino	4.787	67.99%*
Masculino	2.254	32.01%
Total de recetas	7.041	

*: χ^2 $p < 0,001$ (vs. sexo masculino).

Tabla 2. Distribución del total de fármacos del grupo N prescritos y dispensados en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020, discriminados por subgrupo terapéutico de la clasificación ATC

Subgrupo ATC	n	Porcentaje	
Psicolépticos	N05	2.839	36,23%
Antiepilépticos	N03	2.297	29,31%
Psicoanalépticos	N06	1.800	22,98%
Analgésicos	N02	564	7,20%
Otros*	-	336	4,28%
Total de fármacos prescritos		7.836	

*: fármacos antiparkinsonianos (N04) y otros fármacos que actúan sobre el SNC (N07).

puede desprenderse de su comparación con otros estudios realizados⁹⁻¹¹. Semejante diferencia podría estar motivada por el hecho de que las mujeres resultan ser más tendenciosas a la consulta médica que los hombres, sugerido ello por considerar, desde un punto de vista cultural, a la mujer como la cuidadora trascendental de todo grupo familiar^{12,13}. Por otra parte, tal diferencia podría ser también atribuida a una mayor prevalencia del sexo femenino a las enfermedades psiquiátricas^{11,14}.

Además, los registros denotan un bajo grado de polimedización con psicofármacos, habiéndose observado que, de cada nueve recetas, tan solo una registraba la prescripción de más de un fármaco del grupo N de la Clasificación ATC, lo cual podría ser atribuido a las condiciones sanitarias mundiales motivadas por la pandemia del COVID-19 y la problemática económica suscitada a su consecuencia. Sin embargo, y a pesar de las restricciones de circulación instauradas por el Gobierno de nuestro país a partir del 20 de marzo de 2020, no se vio reflejada una disminución en el número de recetas recibidas y dispensadas en los tres meses subsiguientes.

En términos generales, se registró que en mayor medida fueron prescritos los fármacos psicotrópicos con una acción depresora del SNC. Los fármacos psicolépticos resultaron ser los que mayor volumen de dispensación involucraron, y dentro de este grupo N05 de la clasificación ATC propuesta por la OMS (WHO, 2003), los fármacos ansiolíticos resultaron ser los predominantes (mayormente alprazolam), seguido de los fármacos antipsicóticos. Dentro de los fármacos antipsicóticos, los "atípicos" fueron mayoritariamente prescritos (82,47%) frente a los "antipsicóticos clásicos o típicos". El mayor uso de los antipsicóticos atípicos resulta motivado por su menor ten-

Tabla 3. Distribución de las prescripciones de fármacos psicolépticos (grupo N05 de la clasificación ATC) recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020

Subgrupo	Fármaco	n	Total fármaco (%)	Total subgrupo (%)
<i>N05B (Ansiolíticos)</i>				
	Alprazolam	1.091	62,52%	61,46%
	Bromazepam	295	16,90%	
	Lorazepam	148	8,48%	
	Diazepam	103	5,90%	
	Clorazepato dipotásico	36	2,06%	
	Otros	72	4,14%	
Total de N05B		1.745	100%	
<i>N05A (Antipsicóticos)</i>				
	Quetiapina	310	37,85%	28,85%
	Risperidona	211	25,76%	
	Levomepromacina	80	9,78%	
	Olanzapina	74	9,03%	
	Haloperidol	40	4,88%	
	Otros	104	12,70%	
Total de N05A		819	100%	
<i>N05C (Hipnótico sedantes)</i>				
	Zolpidem	250	90,91%	9,69%
	Eszopiclona	18	6,54%	
	Flunitrazepam	5	1,82%	
	Midazolam	2	0,73%	
Total de N05C		275	100%	

Tabla 4. Distribución de las prescripciones de fármacos antiepilépticos (grupo N03 de la clasificación ATC) recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020

Subgrupo	Fármaco	n	Total fármaco (%)
<i>N03 (Antiepilépticos)</i>			
	Clonazepam	1.704	74,19%
	Pregabalina	327	14,24%
	Topiramato	105	4,57%
	Lamotrigina	103	4,48%
	Oxcarbazepina	31	1,35%
	Fenobarbital	27	1,17%
Total de N03		2.297	100%

dencia a ocasionar efectos secundarios motores agudos y crónicos, menor capacidad de producir hiperprolactinemia y por la posibilidad que brindan de tratar la sintomatología negativa de las psicosis¹⁵⁻¹⁷. En cuanto a los fármacos hipnóticos, zolpidem resultó el más empleado; fármaco que debido a sus características farmacocinéticas se presenta como seguro, ya que no se acumula tras dosis repetidas, tiene una vida media corta y no presenta metabolitos activos luego del metabolismo hepático¹⁸; se promocionaron como agentes terapéuticos más seguros que las benzodiazepinas tradicionales y merced a ello, ganaron amplia aprobación en el mercado¹⁴.

Por otra parte, en base a los registros, se observó una mayor prevalencia de prescripción de los fármacos psicolépticos, antiepilépticos, psicoanalépticos y analgésicos a pacientes del sexo femenino. Los diagnósticos más frecuentes que motivaron las prescripciones dispensadas fueron los trastornos de ansiedad, depresión e hipertensión arterial.

Un apartado distinto merecen los fármacos antidepresivos, los cuales involucraron un porcentaje importante del volumen de psicofármacos dispensados (22,73%). Sertralina, fluoxetina, escitalopram y paroxetina, fármacos que actúan como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), resultaron ser los más prescritos. Este volumen de prescripción de antidepresivos puede estar motivado por la aparición en el mercado terapéutico de nuevos fármacos cada vez más sofisticados y caros que resultan publicitados por la industria farmacéutica, sumado al aumento de diagnósticos médicos de depresión y a su indicación en el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos^{17,19}. El hecho de que los ISRS presenten una menor toxicidad aguda (sobre todo a nivel cardíaco) que los antidepresivos tricíclicos clásicos y que los antidepresivos que actúan por inhibición de la monoaminoxidasa, sumado a que se les asocian menos efectos secundarios anticolinérgicos que

los antidepresivos tricíclicos clásicos más antiguos¹⁷, también puede aportar aditivos extras al momento de efectuar un análisis referente a determinar los factores que motivan su mayor elección por parte de los profesionales prescriptores. Por otro lado, y conforme a lo indicado en la "Guía clínica para el reconocimiento y manejo de la depresión en adultos" emitida por el Instituto Nacional en Salud y Atención de Excelencia del Reino Unido (NICE: National Institute for Health and Care Excellence), se vislumbra la recomendación de los ISRS como fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión^{8,20}.

En el análisis de la especialidad médica asociada más frecuentemente a la prescripción de los psicofármacos dispensados, se verificó que el médico clínico fue quien mayor cantidad de prescripciones efectuó. Estos datos guardan relación con otros estudios de análisis de prescripciones de psicofármacos llevados a cabo en oficinas de farmacia de Brasil^{9,10,21}.

Los fármacos benzodiacepínicos tienen usos clínicos diversos, aunque resultan ser el grupo farmacológico más seleccionado para el tratamiento de la ansiedad y del insomnio¹⁸. En nuestro estudio, las benzodiacepinas, como grupo de fármacos con una estructura química definida, fueron los psicofármacos principalmente prescritos. Clonazepam, alprazolam y bromazepam involucraron aproximadamente el 90% de tales prescripciones, las que fueron indicadas primordialmente para el tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Asimismo, en el análisis de la relación entre prescripción de benzodiacepinas vs. especialidad del médico prescriptor, se observó una mayor indicación de estas por profesionales médicos no especialistas en el campo de psiquiatría en semejanza con lo observado por otros autores en trabajos similares²². En el presente estudio también se observó que, además de la prescripción de las benzodiacepinas como monofármacos, fueron hechas prescrip-

Tabla 5. Distribución de las prescripciones de fármacos psicoanalépticos (grupo N06 de la clasificación ATC) recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020

Subgrupo	Fármaco	n	Total fármaco (%)	Total subgrupo (%)
<i>N06A (Antidepresivos)</i>				
	Sertralina	464	26,05%	98,94%
	Fluoxetina	370	20,78%	
	Escitalopram	249	13,98%	
	Paroxetina	200	11,23%	
	Venlafaxina	140	7,86%	
	Amitriptilina	87	4,88%	
	Desvenlafaxina	85	4,78%	
	Duloxetina	82	4,60%	
	Otros	104	5,84%	
Total de N06A		1.781	100%	
<i>N06B (Psicoestimulantes y nootrópicos)</i>				
	Metilfenidato	9	47,37%	1,06%
	Modafinilo	8	42,10%	
	Armodafinilo	2	10,53%	
Total de N06B		19	100%	

Tabla 6. Distribución de las prescripciones de fármacos analgésicos (grupo N02 de la clasificación ATC) recibidas y dispensadas en una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020

Subgrupo	Fármaco	n	Total fármaco (%)
<i>N02A (Analgésicos Opioides)</i>			
	Tramadol + paracetamol	310	54,97%
	Tramadol	212	37,59%
	Buprenorfina	27	4,79%
	Nalbufina	7	1,24%
	Morfina	3	0,53%
	Codeína + diclofenac	3	0,53%
	Codeína + paracetamol	2	0,35%
Total de N02A		564	100%

Figura 1. Distribución del total de prescripciones de fármacos del grupo N discriminados por subgrupo terapéutico de la clasificación ATC en función del sexo de los pacientes que acudieron a una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020 y que fueron dispensadas

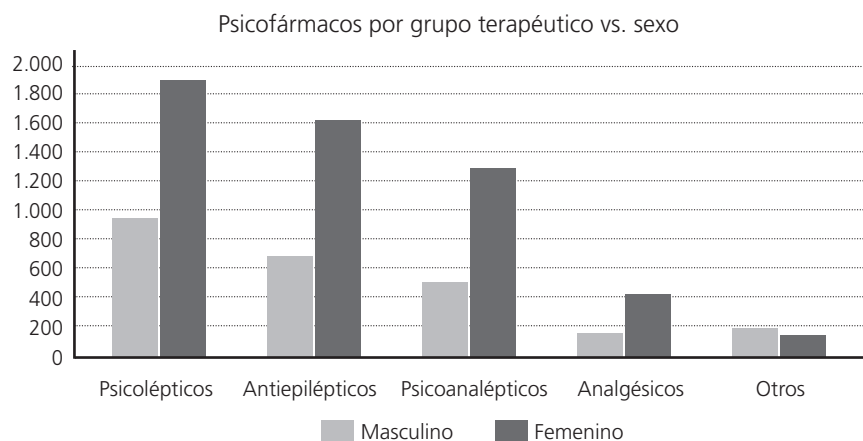


Tabla 7. Distribución de las especialidades médicas de los profesionales responsables de la prescripción de psicofármacos a pacientes que acudieron a una oficina de farmacia de la provincia de Mendoza (Argentina) en el período enero a junio de 2020 y que fueron dispensadas

Especialidad médica	n	Porcentaje
Clínica	3.374	47,93%
Medicina Familiar	2.131	30,27%
Psiquiatría	503	7,14%
Cirujano	420	5,96%
Neurología	152	2,16%
Traumatología	144	2,04%
Otros*	317	4,50%
Total de recetas	7.041	

*: Anestesiología, Cardiología, Dermatología, Diabetología, Emergentología, Endocrinología, Gastroenterología, Ginecología, Hematología, Inmunología, Medicina Laboral, Nefrología, Neumonología, Odontología, Oftalmología, Oncología, Pediatría, Reumatología y Urología.

ciones de fármacos en CDF que contienen benzodiazepinas [únicamente las CDF: alprazolam + sulpirida (63%), clorazepato + sulpirida (35%) y diazepam + trimebutina (2%)].

El clonazepam resultó ser el fármaco del que más unidades de dispensa fueron registradas en el período de estudio, siendo individualizada su presencia en aproximadamente una de cada cinco recetas analizadas, principalmente indicado para el tratamiento de la ansiedad. La prescripción mayoritaria fue realizada por un médico clínico. Ello denota la importante tendencia de prescripción y comercialización en el ámbito de estudio abarcado para el presente trabajo. Esta tendencia también es observada en otros estudios similares²¹. Conforme la codificación de los fármacos por la clasificación ATC propuesta por la OMS⁴, clonazepam se encuentra incluido dentro del grupo de fármacos antiepilepticos, lo cual es responsable del elevado aporte del grupo N03 a los registros totales obtenidos; clonazepam figuró en el 74,2% del

total de fármacos codificados en este subgrupo terapéutico.

Un posible sesgo para considerar en la realización del estudio, puede ser la omisión de los registros de dispensación de paracetamol como monofármaco, el cual es codificado en la clasificación ATC de la OMS como perteneciente al grupo N02. Tal omisión es debida a sus altos volúmenes de comercialización motivados por su preconcización en diferentes medios publicitarios de comunicación visual y audiovisual. Una limitación del estudio radicó en no haber dispuesto de los datos referentes a la edad de los pacientes, a fin de poder establecer una clasificación de las prescripciones/dispensaciones en rangos etarios. Tampoco se caracterizó en este análisis, el consumo ocasional del consumo crónico de psicofármacos, como tampoco se analizaron las dosis prescritas.

CONCLUSIONES

Los registros analizados nos muestran un elevado consumo de ciertos fármacos, lo cual es coincidente con otros estudios semejantes, hallándose idéntica relación con respecto a los fármacos más prescritos, sexo y especialidad del profesional prescriptor. El amplio porcentaje de selección de fármacos benzodiazepínicos por parte del profesional prescriptor, no es algo que llegue a sorprendernos porque guarda una estrecha semejanza con otros análisis, pero logra activar señales de alarma para estimular una intervención profesional debido al mal uso de que en numerosas

oportunidades son objeto. Además, también resultó notoria la gran cantidad de prescripciones de psicofármacos realizadas por profesionales médicos no especialistas en el campo de psiquiatría. Los cada vez mayores inconvenientes que se encuentran relacionados con la prescripción de psicofármacos afecta tanto a individuos del sexo masculino como femenino y como así también, a personas de cualquier rango etario; la gravedad de las consecuencias variará en función de distintas variables individuales. Principalmente, las mujeres, por ser quienes en mucha mayor medida son objeto de las prescripciones, resultan más expuestas a estos inconvenientes relacionados con la prescripción inadecuada e irracional de psicofármacos.

Es importante informar y concientizar sobre la capacidad potencial que tienen las benzodiazepinas para generar tolerancia, dependencia y un síndrome de abstinencia ante una retirada del fármaco; por ello, vigilar las dosis, la dura-

ción del tratamiento y las posibles interacciones servirán para mejorar la calidad de la atención sanitaria de los pacientes, con una disminución de los costos. Estos fármacos con posibilidades de generar mal uso y abuso deberían ser utilizados con cuidado a los fines de evitar adicciones y promover un tratamiento adecuado de las patologías. Algunas benzodiacepinas exhiben mayor potencia que otras (alprazolam, lorazepam, flunitrazepam y clonazepam), lo cual las transforma en fármacos más atractivos para quienes las utilizan con fines de abuso²³.

A menudo se observa en las oficinas de farmacia, que un paciente acude a profesionales médicos con diferente especialidad, entre los cuales raramente ocurre un intercambio de información, motivando ello muchas veces una duplicidad de las prescripciones, un alargamiento innecesario de los tratamientos y hasta una continuidad del tratamiento con una terapéutica farmacológica inadecuada. En tales casos se vislumbra el importante rol que puede adoptar la práctica de la atención farmacéutica en los servicios de vigilancia y seguimiento farmacoterapéutico, auxiliando al/los profesional/es prescriptor/es.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Bolaños R, Bignone I, Papale RM, Raimondi P. Uso Racional de medicamentos y buenas prácticas de prescripción. En: Bolaños R, coordinador. Psicotrópicos y Estupefacientes. Visión farmacológica y normativa. Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación; 2014. p. 204-214.
- Organización Mundial de la Salud. (O.M.S.). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Suiza: Organización Mundial de la Salud. 2002.
- Ruiz-Gayo M, Fuentes Cubero JA. Introducción a la farmacología del sistema nervioso central. Neurotransmisores y receptores. En: Lorenzo P, Moreno A, Liza-soain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, colaboradores. Farmacología básica y clínica/Velázquez. 18a. ed. Madrid, España: Médica Panamericana; 2008. p. 191-211.
- World Health Organization (W.H.O.). Introduction to Drug Utilization Research. Oslo, Norway: World Health Organization, 2003.
- World Health Organization (W.H.O.). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [internet]. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2020. ATC/DDD Index 2021. Fecha de actualización: 17/12/2020 [citado 10 al 30 marzo 2021]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (I.N.D.E.C.). Informes técnicos de la industria farmacéutica en la Argentina [citado 23 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Institucional-Indec-InformesTécnicos>.
- World Health Organization (W.H.O.). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10a. Revisión. Versión: 2019 [citado 10 al 30 marzo 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
- Ferreira de Oliveira JR, Rossi Varallo R, Jirón M, Lima Ferreira IM, Siani-Morello MR, Lopes VD, et al. Descrição do consumo de psicofármacos na atenção primária à saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública 2021;37(1):e00060520.
- Ponte NM, Rolim de Souza GV, da Silva FU, Portela da Costa GM, Silva Oliveira MA, Rocha do Val D. Análise das prescrições e notificações de psicotrópicos dispensadas em uma farmácia da cidade de Sobral, Ceará, Brasil. Revista de Medicina da UFC 2020;60(4):5-10.
- Portela da Costa GM, Silva Oliveira MA. Estudo das prescrições de psicotrópicos em uma farmácia da cidade de Sobral, Ceará, Brasil. Infarma 2017;29(1):27-33.
- Vedia Urgell C, Bonet Monne S, Forcada Vega C, Parellada Esquius N. Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria. Atención Primaria 2005;36(5):239-247.
- Millas Ros J, Otegui Recio A, Pérez Gil S, Arzuaga Arambarri MJ, Martínez Eizaguirre JM, Insausti Carretero MJ. Consulta de atención primaria: ¿todo es del médico? Atención Primaria 2011;43(10):516-522.
- Pedrerá Carbonell V, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D, Prieto Erades I, Schwarz Chavarrí G, Moya García I. Características de la demanda sanitaria en las consultas de medicina de familia de un área de salud de la Comunidad Valenciana. Atención Primaria 2005;35(2):82-88.
- Umbricht A, Velez ML. Benzodiazepine and Nonbenzodiazepine Hypnotics (Z-Drugs): The Other Epidemic. En: el-Guebaly N, Carrà G, Galanter M, Baldacchino AM, editores. Textbook of Addiction Treatment. International Perspectives. 2a. ed. Switzerland: Springer Nature; 2021. p. 141-156.
- Martínez-Cué C, Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Flórez J, director. Farmacología Humana, 6.a ed. España: Elsevier; 2014. p. 519-532.
- Meyer JM. Farmacoterapia de la psicosis y la manía. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2019. p. 279-302.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 7a. ed. España: Elsevier; 2012.
- Moreno Royo L, García Cebrián F. Ansiedad y trastornos del sueño. En: López Castellano AC, Moreno Royo L, Villagrasa Sebastián V, autores. Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento. 2a. ed. España: Elsevier; 2010. p. 39-53.
- Ortiz Lobo A, Lozano Serrano C. El incremento en la prescripción de anti-depresivos. Atención Primaria 2005;35(3):152-155.
- National Institute for Health and Care Excellence (N.I.C.E.). Depression in adults: recognition and management. [internet] Clinical guideline [CG90]; 2009 [citado 3 abril 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>.
- Duarte Torres ML, Gonçalves de Sousa LM, Melo GC, Magalhães Júnior AA, Araújo Firmo WC. Prescrição de psicotrópicos e especialidade médica: estudo em uma farmácia comercial no município do Maranhão. Revista Científica do ITPAC, Araguaína 2014;7(4):1-6(Pub.4).
- Secades Villa R, Rodríguez García E, Valderrey Barbero J, Jiménez García JM, Fernández Hermida JR, Vallejo Seco G. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias (España). Psicothema 2003;15(4):650-655.
- Bramness JG. Prescription Drug Abuse: Risks, Diversion, and Prevention. En: el-Guebaly, G Carrà, M Galanter, AM Baldacchino, editores. Textbook of Addiction Treatment. International Perspectives. Cham: Springer, 2021. p. 325-342.



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

Introducción de biosimilares anti-TNF e impacto económico en un hospital de tercer nivel

GONZÁLEZ FRANCO RM, GÓMEZ GÓMEZ D, VALERO DOMÍNGUEZ M

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

Fecha de recepción: 24/06/2021 - Fecha de aceptación: 03/08/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200007>

RESUMEN

Objetivos: Analizar la introducción de medicamentos biosimilares anti-TNF en primera línea para pacientes con artritis reumatoide (AR).

Métodos: Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR tratados por primera vez con un fármaco biológico (biosimilar u original), entre febrero 2017-febrero 2021. Las variables de resultado recogidas fueron: porcentaje de pacientes que iniciaban tratamiento cada año con cada fármaco biológico y porcentaje de variación anual de utilización de fármacos anti-TNF que tenían biosimilar respecto al resto de alternativas.

Resultados: 178 pacientes con diagnóstico de AR fueron tratados por primera vez con un fármaco biológico. Durante los dos primeros años de introducción de biosimilares, el

porcentaje de pacientes con AR tratados en primera línea con adalimumab, infliximab y etanercept fue 23,9%, mientras que los dos últimos años aumentaron las prescripciones con estos fármacos, a pesar de la aparición de nuevos originales, de forma que durante el último año de estudio cubrían un 44,6% de las prescripciones. El uso de estos tres fármacos anti-TNF biosimilares en pacientes con AR ha supuesto un ahorro de 213.530 €.

Conclusiones: En nuestro centro el uso de biosimilares anti-TNF se ha consolidado en los dos últimos años, a pesar de la incorporación de nuevos originales en el tratamiento de la AR. Considerando las diferentes políticas de introducción de biosimilares existentes, sería interesante que se realizarán estudios similares en otras regiones de nuestro país para poder establecer que política de uso de biosimilares puede ser más aceptada.

Palabras clave: Biosimilar, inhibidores factor de necrosis tumoral, artritis reumatoide, adalimumab, infliximab, etanercept.

Introduction of anti-TNF biosimilars and economic impact in a third level hospital

SUMMARY

Objectives: To analyze the introduction of first-line anti-TNF biosimilar drugs for patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Single-center, retrospective, observational study in a tertiary hospital. Patients with a diagnosis of RA treated for the first time with a biologic drug (biosimilar or original) between February 2017-February 2021 were included. The outcome variables collected were: percentage of patients initiating treatment each year with

each biologic drug and percentage of annual variation in the use of anti-TNF drugs that had a biosimilar with respect to the other alternatives.

Results: 178 patients diagnosed with RA were treated for the first time with a biologic drug. During the first two years of the introduction of biosimilars, the percentage of RA patients treated first line with adalimumab, infliximab and etanercept was 23.9%, while in the last two years prescriptions with these drugs increased, despite the appearance of

new originals, so that during the last year of the study they covered 44.6% of prescriptions. The use of these three biosimilar anti-TNF drugs in patients with RA has resulted in savings of 213,530 €.

Conclusions: In our center, the use of anti-TNF biosimilars has been consolidated in the last two years, despite the incorporation of new originals in the treatment of RA. Considering the different existing biosimilar introduction policies, it would be interesting to carry out similar studies in other regions of our country in order to establish which biosimilar use policy may be more accepted.

Key words: Biosimilar, tumor necrosis factor inhibitors, rheumatoid arthritis, adalimumab, infliximab, etanercept.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biosimilares son definidos, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), como medicamentos biológicos que contienen una versión del principio activo de un producto biológico original ya autorizado (denominado medicamento de referencia u original), una vez finalizado su periodo de exclusividad en el mercado, y tras haber demostrado similitud con el producto de referencia. La EMA fue la primera en establecer una normativa regulatoria¹ para medicamentos biosimilares en 2004. Este desarrollo regulatorio sirvió de base para otros países.

Actualmente hay comercializados en Europa distintos tipos de medicamentos biosimilares, indicados en el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades y situaciones clínicas. Omnitrope® (somatotropina) fue el primer producto aprobado en la Unión Europea (UE) como biosimilar en 2006. Hasta la fecha, la EMA ha recomendado la aprobación de 77 biosimilares para su uso en la UE².

La EMA es la responsable de la aprobación de biosimilares a nivel europeo. Sin embargo, aunque es responsable de evaluar la biosimilaridad, la EMA no emite recomendaciones sobre la intercambiabilidad del biosimilar con su medicamento de referencia o entre biosimilares. Dichas decisiones son competencia de las agencias reguladoras a nivel nacional de cada estado miembro de la UE.

Este vacío legislativo es uno de los factores que provoca que, para los profesionales de la salud autorizados a prescribir medicamentos, la sustitución entre el biosimilar y el producto de referencia no sea tan homogénea como ocurrió en su día con los medicamentos genéricos. En el informe anual de Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud³ se observa como, por ejemplo, en el año 2018, biosimilares de fármacos como filgrastim tenía un porcentaje de consumo del 90,4% respecto al total del principio activo mientras que otros como etanercept o rituximab no superaban el 6%. También la ausencia de datos de switching, para fundamentar las decisiones clínicas, puede repercutir negativamente en la capacidad del profesional sanitario para ofrecer un tratamiento óptimo⁴.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que evalúan las consecuencias derivadas de la intercambiabilidad entre el medicamento original y su biosimilar y que avalan la seguridad del cambio al no haberse encontrado diferencias en cuanto a eficacia, seguridad ni inmunogenicidad tras el mismo^{5,6}.

Un grupo de fármacos sobre los que la EMA ha aprobado biosimilares desde hace varios años son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como adalimumab, etanercept e infliximab⁷, que han demostrado su eficacia en el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias (EI).

Estos fármacos biológicos tienen un papel fundamental en el arsenal terapéutico y se han convertido, por ejemplo, en el factor de coste más importante de las EI, ya que suponen el 64% y el 31% del gasto sanitario total en enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), respectivamente⁸.

Debido al papel decisor de las Comunidades Autónomas (CC.AA) en la introducción de los fármacos biosimilares, a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica autonómicas u hospitalarias, puede resultar interesante analizar el porcentaje de penetración de estos fármacos según la política sanitaria llevada a cabo en cada región. El objetivo primario de este estudio es analizar la entrada de medicamentos biosimilares anti-TNF en nuestro hospital, en pacientes con AR

como tratamiento de primera línea, a partir de una política de prescripción obligatoria en pacientes naive y posibilidad abierta de switch en pacientes en tratamiento. El objetivo secundario es analizar su impacto económico en pacientes con AR en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) que eran tratados por primera vez con un fármaco biológico (biosimilar u original), entre febrero de 2017 y febrero de 2021. Con el fin de analizar mejor los datos, el periodo de estudio se dividió en cuatro, cada uno de ellos de un año de duración. Se excluyeron los pacientes que previamente habían participado en algún ensayo clínico para el tratamiento de la AR o que ya habían recibido tratamiento con algún medicamento biológico.

Al inicio del estudio, en febrero 2017, las opciones terapéuticas en nuestro hospital, con medicamentos biológicos, en esta indicación eran: abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, tocilizumab, infliximab, rituximab. Posteriormente en diciembre de ese mismo año se añadieron tofacitinib y baricitinib. El último fármaco en estar disponible en nuestro hospital fue el sarilumab en octubre de 2019. Las fechas de introducción de los medicamentos biosimilares anti-TNF fueron: abril 2015 (infliximab), diciembre 2017 (rituximab), febrero 2018 (etanercept) y, por último, febrero 2019 (adalimumab).

El protocolo de uso establecido en nuestra región, para el uso de estos medicamentos biosimilares, obliga a la prescripción del fármaco biosimilar, en el caso de pacientes naive, y permite, bajo criterio médico, la posibilidad de cambio en aquellos pacientes que ya estuvieran en tratamiento con ese principio activo.

Todos los datos se obtuvieron del programa de prescripción electrónica asistida (PEA®). Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, fecha de inicio con el fármaco biológico y número de pacientes en tratamiento con cada fármaco, tanto biosimilar como original, para cada uno de los cuatro años del periodo de estudio.

Las variables de resultado recogidas fueron el porcentaje de pacientes que iniciaban tratamiento cada año con cada fármaco biológico y el porcentaje de variación anual de utilización de fármacos anti-TNF que tenían biosimilar respecto al resto de alternativas.

También se analizaron todos los pacientes en tratamiento con medicamento original o biosimilar anti-TNF (adalimumab, infliximab y etanercept). El periodo de estudio fue de febrero 2018 a febrero 2021 porque es en febrero 2018 cuando se introduce el etanercept, como primer biosimilar anti-TNF subcutáneo en nuestro hospital. Se seleccionaron los servicios de Reumatología, Dermatología y Digestivo, teniendo en cuenta que son los tres servicios mayoritarios de uso de estos fármacos. Se obtuvieron mensualmente del programa PEA® los siguientes datos para cada uno de los medicamentos anti-TNF: número total de pacientes en tratamiento, número de pacientes en tratamiento con biosimilar y número de pacientes tratados con original para cada principio activo para cada uno de los tres servicios seleccionados. Las variables de resultado recogidas fueron el porcentaje de pacientes en tratamiento con biosimilar, el porcentaje de incremento mensual en la prescripción de los biosimilares anti-TNF.

Para estimar el impacto económico, se seleccionaron los pacientes con AR y se calculó el coste total de los anti-TNF tanto para biosimilares como para productos originales durante todo el periodo de estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 178 pacientes con diagnóstico de AR fueron tratados por primera vez con un fármaco biológico (biosimilar u original), según la distribución que se muestra en la tabla 1.

La tabla 2 recoge el número de pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo de estudio, dividido por año, y el fármaco elegido para el inicio de tratamiento.

En el primer año de evaluación, el 56,5% de los pacientes iniciaban tratamiento con adalimumab y etanercept original mientras que, un 13% lo hacían con abatacept y tocilizumab y un 10,9% con rituximab original. En cambio, durante el segundo año, las prescripciones de inicio mayoritariamente se hacían con tocilizumab (32,6%) que sumaba, prácticamente, el mismo porcentaje que el de todos los anti-TNF (34,7%). En el tercer año del estudio, el fármaco más prescrito pasó a ser adalimumab biosimilar con un 17,9%. Etanercept biosimilar, golimumab, rituximab biosimilar y tocilizumab tenían

un 15,4% de prescripciones y ya se realizó el primer inicio con un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa, como baricitinib. Durante el último año del estudio los medicamentos biosimilares (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) tenían un 61,7% de las prescripciones. El porcentaje de prescripción de sarilumab alcanzaba el 10,7%, seguido de un 8,5% en abatacept. Golimumab y tocilizumab tenían un porcentaje de prescripción del 6,4% y el de baricitinib, certolizumab y tofacitinib era un 2,1%.

A fecha final de seguimiento, un total de 877 pacientes estaban en tratamiento con los anti-TNF infliximab, etanercept y adalimumab, tanto biosimilares como originales. El porcentaje de uso del biosimilar de infliximab estaba en un 54,6%, sobre un total de 152 pacientes, siendo Digestivo el servicio con más prescripciones de biosimilar (66,7%). En tratamiento con etanercept había 127 pacientes, 53 biosimilar y 74 con original, y, por tanto, con un porcentaje de uso de biosimilar de un 41,7%, siendo Reumatología el servicio con más prescripciones de biosimilar (42,9%). En el caso de adalimumab, el porcentaje de uso del biosimilar era del 39,3% siendo el principio activo con mayor número de prescripciones activas (598). Dermatología era el servicio con mayor número de prescripciones de este biosimilar, un 57,2%.

Tabla 1. Características generales de la población

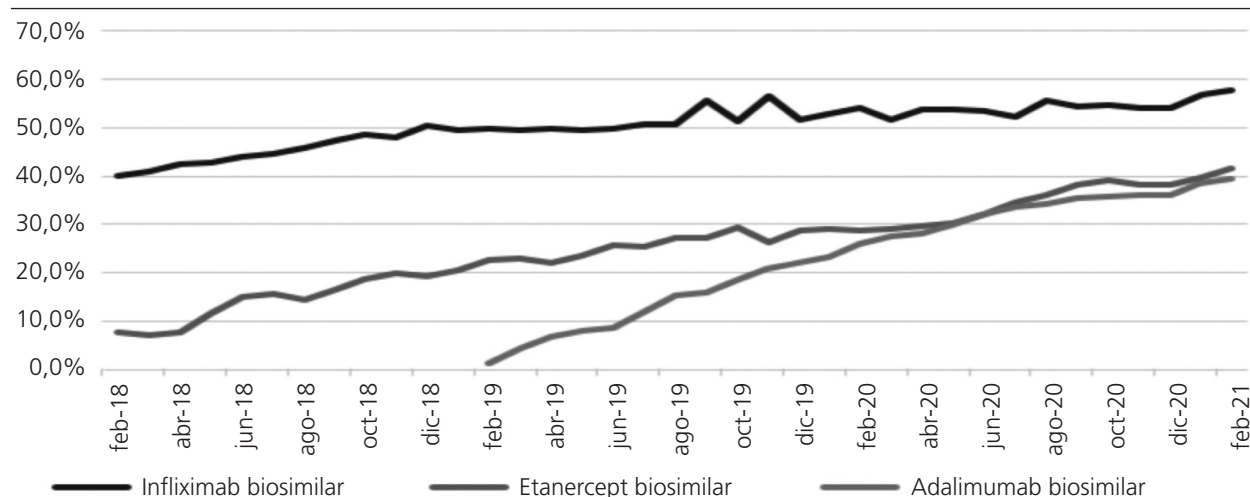
Variable	Febrero 2017- febrero 2018	Febrero 2018- febrero 2019	Febrero 2019- febrero 2020	Febrero 2020- febrero 2021
Total de pacientes (número)	46	46	39	47
Pacientes varones (%)	10 (21,7)	16 (34,8)	3 (7,7)	9 (19,1)
Pacientes mujeres (%)	36 (78,3)	30 (65,2)	36 (92,3)	38 (80,9)
Edad media (años)	64,5	64,8	57,7	63,0

Tabla 2. Pacientes con AR tratados con medicamentos biosimilares u originales en primera línea

Pacientes en tratamiento (número)	Febrero 2017- febrero 2018	Febrero 2018- febrero 2019	Febrero 2019- febrero 2020	Febrero 2020- febrero 2021
Abatacept	6	9	5	4
Adalimumab original	11	7	0	0
Adalimumab biosimilar	0	0	7	7
Baricitinib	0	0	1	1
Certolizumab	1	0	2	1
Etanercept original	15	0	0	0
Etanercept biosimilar	1	4	6	13
Golimumab	1	5	6	3
Infliximab original	0	0	0	0
Infliximab biosimilar	0	0	0	1
Rituximab original	5	0	0	0
Rituximab biosimilar	0	6	6	8
Sarilumab	0	0	0	5
Tocilizumab	6	15	6	3
Tofacitinib	0	0	0	1

Tabla 3. Distribución de pacientes tratados con anti-TNF a fecha fin de seguimiento y distribuidos por servicios

Servicio de Reumatología			
Fármaco	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Total de pacientes (número)	37	107	323
Pacientes en tratamiento con biosimilar (número)	9	46	106
Pacientes en tratamiento con original (número)	28	61	217
Porcentaje de pacientes en tratamiento con biosimilar	24,3%	43,0%	32,8%
Servicio de Dermatología			
Fármaco	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Total de pacientes (número)	10	20	166
Pacientes en tratamiento con biosimilar (número)	4	7	95
Pacientes en tratamiento con original (número)	6	13	71
Porcentaje de pacientes en tratamiento con biosimilar	40,0%	35,0%	57,2%
Servicio de Digestivo			
Fármaco	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Total de pacientes (número)	105	0	109
Pacientes en tratamiento con biosimilar (número)	70	0	35
Pacientes en tratamiento con original (número)	35	0	74
Porcentaje de pacientes en tratamiento con biosimilar	66,7%	0	32,1%

Figura 1. Evolución del porcentaje de pacientes en tratamiento con medicamentos biosimilares

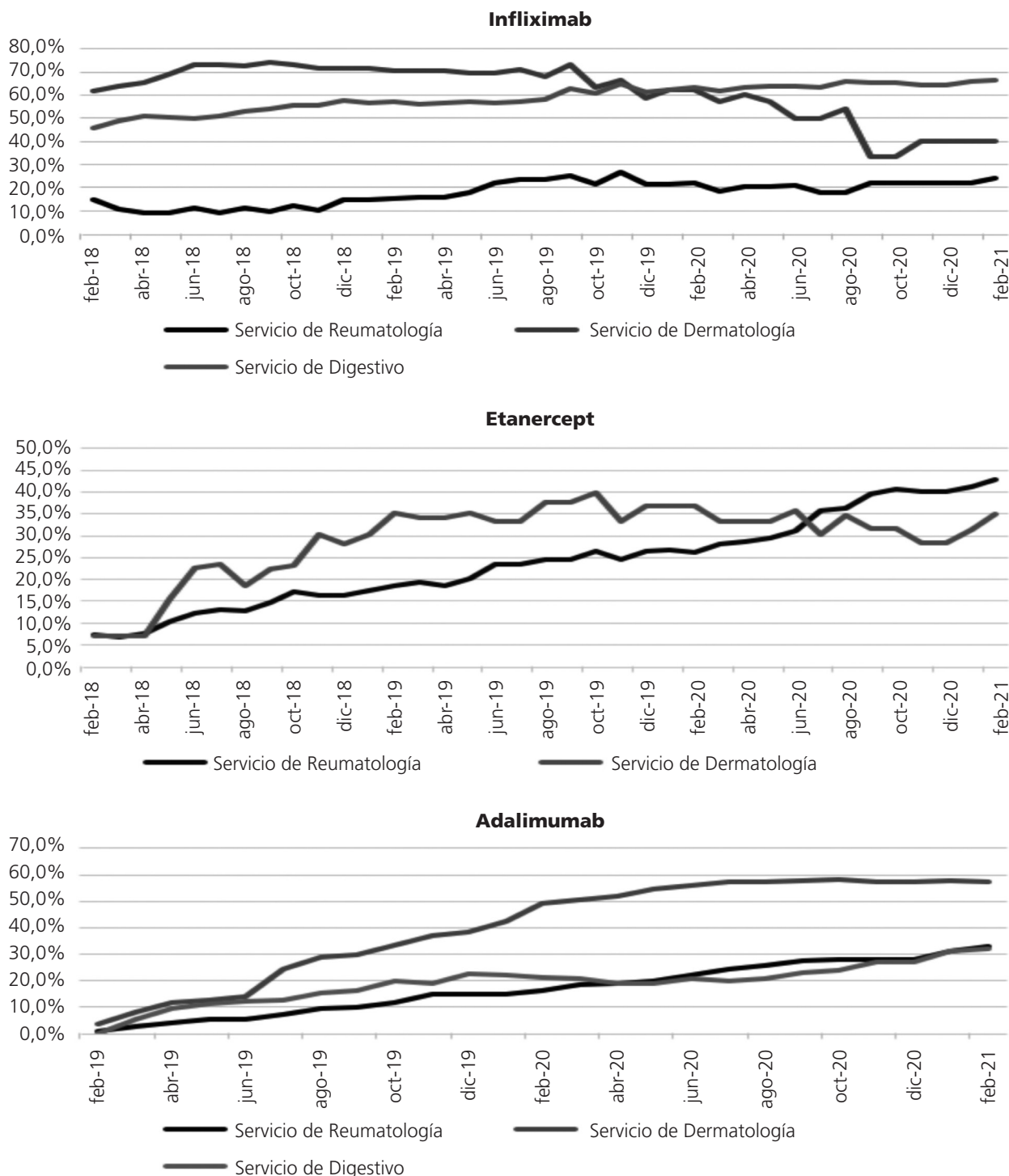
Adalimumab presenta el mayor porcentaje incremental mensual medio de prescripciones de fármaco biosimilar con un 1,53%, mientras que etanercept alcanza un 0,93% e infliximab un 0,59%. Esta evolución en el porcentaje de pacientes en tratamiento con biosimilar se observa en la figura 1.

Los mayores porcentajes históricos de prescripciones de biosimilares anti-TNF, respecto al total del principio activo, fueron de 57,7% para infliximab, 41,4% para etanercept y 39,3% para adalimumab.

Por especialidades el porcentaje de biosimilares anti-TNF prescritos, a fecha final de seguimiento, fue: Reumatología (infliximab 24,3% etanercept 43,0% y adalimumab 32,8%). Dermatología

(infliximab 40,0%, etanercept 35,0% y adalimumab 57,2%) y Digestivo (infliximab 66,7% y adalimumab 32,1%) (tabla 3).

En la figura 2, donde se muestra el porcentaje de pacientes en tratamiento con medicamentos biosimilares anti-TNF por servicios, se observa que, durante el período de estudio, infliximab mantiene prácticamente la misma tendencia en los servicios de Reumatología y Digestivo, mientras que en el servicio de Dermatología disminuye continuamente a partir de septiembre de 2019. Respecto al etanercept la tendencia en el servicio de Reumatología es una progresión ascendente, mientras que en el servicio de Dermatología el porcentaje de pacientes que se mantienen con el biosimilar es más fluctuante. El por-

Figura 2. Evolución del porcentaje de pacientes en tratamiento con medicamentos biosimilares anti-TNF por servicios

centaje de pacientes en tratamiento con adalimumab muestra una tendencia ascendente en los tres servicios, destacando un incremento más rápido en el servicio de Dermatología con respecto a los otros dos servicios.

Respecto al impacto económico, desde febrero 2018 a febrero 2021, en nuestro centro el uso de estos tres fármacos anti-TNF biosimilares en pacientes con AR, ha supuesto un ahorro de 213.530 €, repartidos en 12.964 € en el primer año, 72.091€ y 128.475 € para el segundo y tercer año, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los biosimilares disponibles en la UE para el tratamiento de EI cumplen todos los requisitos establecidos para su aprobación y, además, cada vez más datos de uso en la vida real están confirmando la seguridad y eficacia de estos fármacos⁹. La falta de datos hace difícil conocer el porcentaje de entrada de biosimilares entre las diferentes regiones y las condiciones de uso en los distintos hospitales¹⁰. La gran heterogeneidad interregional observada en la penetración de los biosimilares se debe, en parte, a las diferencias en las es-

trategias adoptadas para la introducción de biosimilares de cada CC.AA. En nuestro estudio, se muestra como es la penetración de estos fármacos con una política de biosimilares restringida solo al uso en pacientes naive a ese tratamiento.

Estos datos, obtenidos de forma retrospectiva de la práctica clínica habitual, revelan que, durante el primer año de estudio, entre febrero de 2017-febrero de 2018 no hubo cambios en la prescripción de infliximab, hasta esa fecha único biosimilar introducido en nuestro centro como tratamiento de primera línea en pacientes con AR. El etanercept biosimilar se introdujo en nuestro hospital en febrero de 2018. En esta fecha se produjo una desviación en la prescripción, con un aumento en el número de inicios de tratamiento con fármacos originales como golimumab, tocilizumab y abatacept. Así, entre febrero de 2018-febrero de 2019 las prescripciones con golimumab aumentan y las de tocilizumab alcanzan, prácticamente, el mismo porcentaje que el de todos los anti-TNF. El aumento del abatacept es menor, pero se puede considerar significativo al comparar los datos de los cuatro años de estudio. Esta desviación hacia la prescripción de medicamentos originales pudo deberse a que, al inicio, el cambio de prescripción entre original y biosimilar fue motivo de preocupación para los facultativos debido a la falta de datos clínicos y recomendaciones¹¹, y a una posible desconfianza de iniciar directamente el tratamiento con un biosimilar. En la literatura científica, las principales preocupaciones que rodean el uso de los biosimilares son, la posibilidad de generar mayor inmunogenicidad, problemas de seguridad y pérdida de eficacia¹².

En febrero de 2019 con la introducción del adalimumab biosimilar, los inicios de tratamiento con etanercept y adalimumab se mantuvieron en rangos estables con relación a los años anteriores. Fueron las prescripciones con golimumab las únicas de medicamentos originales que continuaron en ascenso. En el último año del estudio, las prescripciones con adalimumab biosimilar se mantuvieron y aumentaron en el resto de los biosimilares, a pesar de la incorporación de nuevos originales. Por tanto, en los dos últimos años del estudio hay un aumento de las prescripciones de biosimilares a pesar de la introducción de nuevos originales, siguiendo así las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de AR (EULAR), que establecen que los biosimilares deben incluirse en el algoritmo de tratamiento en las mismas condiciones que los originales¹³.

Desde la introducción en el mercado sanitario del primer biosimilar en el año 2006 hasta la actualidad, se ha hecho visible una desigual aceptación y contribución de los biosimilares a nivel internacional en Europa y, a nivel regional, en España. Actualmente el uso de biosimilares y los procedimientos de cambio en la práctica clínica diaria varían sustancialmente de un país a otro^{14,15}.

En nuestro hospital, durante el periodo de análisis, el uso de estos biosimilares anti-TNF ha supuesto un ahorro, coincidente con lo publicado en otros estudios¹⁶⁻¹⁸. La situación es diferente cuando el cambio del original al biosimilar se hace sin tener en cuenta el criterio médico, en este caso el cambio puede dar lugar a un aumento de los costes debido a un mayor uso de los recursos sanitarios tras el cambio¹⁹. Una de las razones para volver a cambiar puede ser debido al efecto nocebo. Este efecto puede afectar negativamente a la aceptación en los pacientes y repercutir en la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y el potencial ahorro de los biosimilares. Las respuestas nocebo a los bio-

similares pueden ser desencadenadas por múltiples factores relacionados con el paciente y mecanismos psicológicos influidos por la información proporcionada a los pacientes y el entorno terapéutico²⁰. Es necesaria una adecuada formación de los profesionales sanitarios, especialmente los prescriptores, ya que bien informados y con confianza, facilitan la toma de decisiones con los pacientes y pueden minimizar los efectos nocebo relacionados con los biosimilares. La información exhaustiva proporcionada a los pacientes, así como un diálogo eficaz entre el médico y el paciente, son la clave de la persistencia con la terapia biosimilar²¹.

En la incorporación de los biosimilares se deben valorar aspectos terapéuticos y oportunidades para la sostenibilidad del sistema sanitario, pero también cuestiones conductuales y de gestión sanitaria global para un mayor beneficio, de los sistemas sanitarios, la salud y la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de los estudios publicados hasta el momento informan sobre la eficacia y seguridad del cambio de un original a un biosimilar^{22,23} y muchos otros, analizan el cambio obligatorio del biosimilar al original^{24,25}. No se han encontrado estudios que valoren la introducción de un biosimilar, siguiendo las mismas condiciones que en nuestro hospital, lo que dificulta la comparación de nuestros resultados en relación con estudios previos.

Este estudio tiene puntos fuertes y limitaciones. Los puntos fuertes son la amplia muestra de pacientes estudiada, en un escenario de 4 años. Además, no solo pacientes con AR, sino que también describe el uso de fármacos biosimilares por otros servicios, como Dermatología y Digestivo. Entre las limitaciones a la hora de interpretar los resultados de este estudio cabe destacar, que el estudio sólo incluía pacientes de nuestro centro, y dado que las condiciones de introducción de biosimilares en nuestro hospital incluían un uso obligatorio en los inicios y el switch bajo criterio médico, esto supone cierta limitación para comparar resultados con otros hospitales donde la política de introducción de biosimilares puede ser diferente.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la política de introducción de biosimilares en nuestro centro, solo obligatoria para pacientes naive, el uso de biosimilares anti-TNF se ha consolidado en los dos últimos años a pesar de la incorporación de nuevos originales en el tratamiento de la AR. El porcentaje de uso de cada biosimilar anti-TNF refleja el cumplimiento del protocolo establecido, ya que las cifras actuales son consecuentes con el tiempo de existencia de cada biosimilar en el hospital.

A pesar de estas limitaciones por protocolo, el ahorro económico es significativo y permite generar un fondo económico útil para innovaciones terapéuticas. Considerando las diferentes políticas de introducción de biosimilares existentes, sería interesante que se realizarán estudios similares en otras regiones de nuestro país para poder establecer que política de uso de biosimilares puede ser más aceptada.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency;2014. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 01 [consultado 20/02/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf.

2. Generics and biosimilars initiative. Biosimilars approved in Europe [Internet]. Bélgica: Generics and biosimilars initiative online; 2009 [consultado 20/02/2021]. Disponible en: <https://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>.
3. Ministerio de Sanidad. Prestación Farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [consultado 11/04/2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2018/Cap.7_Farmacacia.pdf.
4. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(6):37. DOI: 10.1007/s11926-017-0658-4.
5. Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med.* 2019;285(6):653-69. DOI: 10.1111/joim.12880.
6. Wiland P, Batko B, Brzosko M, Kucharz EJ, Samborski W, Świerkot J, et al. Biosimilar switching - current state of knowledge. *Reumatologia.* 2018;56(4):234-42. DOI: 10.5114/reum.2018.77975.
7. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Liao W, Wu JJ. Safety and effectiveness of anti-tumor necrosis factor-alpha biosimilar agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):483-91. DOI: 10.1007/s40257-020-00507-1.
8. Solitano V, D'Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biosimilar switching in inflammatory bowel disease: from evidence to clinical practice. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(10):1019-28. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1826311.
9. Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades. *Farm Hosp.* 2020;44(3):100-8. DOI: 10.7399/fh.11280.
10. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Septiembre 2019 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social; 2019 [consultado 08/05/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf>.
11. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463-78. DOI: 10.1007/s40265-018-0881-y.
12. Feagan BG, Marabani M, Wu JJ, Faccin F, Spronk C, Castañeda-Hernández G. The challenges of switching therapies in an evolving multiple biosimilars landscape: A narrative review of current evidence. *Adv Ther.* 2020;37(11):4491-18. DOI: 10.1007/s12325-020-01472-1.
13. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):744-59. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656.
14. Glinthorg B, Lindström U, Aaltonen K, Kristianslund EK, Gudbjörnsson B, Chatzidionysiou K, et al. Biological treatment in ankylosing spondylitis in the Nordic countries during 2010-2016: a collaboration between five biological registries. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(6):465-74. DOI: 10.1080/03009742.2018.1444199.
15. Uhlig T, Goll GL. Reviewing the evidence for biosimilars: key insights, lessons learned and future horizons. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(Supl 4):S49-62. DOI: 10.1093/rheumatology/kex276.
16. Haustein R, De Millas C, Höer A, Häussler B, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *GaBI J.* 2012;1(3-4):120-26.
17. Mansell K, Bhimji H, Eurich D, Mansell H. Potential cost-savings from the use of the biosimilars filgrastim, infliximab and insulin glargine in Canada: a retrospective analysis. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):827. DOI: 10.1186/s12913-019-4680-2.
18. Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, Kim HU, Kim SY, Cho YY, et al. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(Supl 1):S43-52. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1090313.
19. Tarallo M, Onishchenko K, Alexopoulos ST. Costs associated with non-medical switching from originator to biosimilar etanercept in patients with rheumatoid arthritis in the UK. *J Med Econ.* 2019;22(11):1162-70. DOI: 10.1080/13696998.2019.1652183.
20. Kim H, Alten R, Avedano L, Dignass A, Gomollón F, Greveson K, et al. The future of biosimilars: maximizing benefits across immune-mediated inflammatory diseases. *Drugs.* 2020;80(2):99-113. DOI: 10.1007/s40265-020-01256-5.
21. Reuber K, Kostev K. Prevalence of switching from two anti-TNF biosimilars back to biologic reference products in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2019;57(6):323-28. DOI: 10.5414/CP203474.
22. Lukas M, Malickova K, Kolar M, Bortlik M, Vasatko M, Machkova N, et al. Switching from originator adalimumab to the biosimilar SB5 in patients with inflammatory bowel disease: short-term experience from a single tertiary clinical centre. *J Crohns Colitis.* 2020;14(7):915-19. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa001.
23. Smolen JS, Choe J-Y, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):234-40. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211741.
24. Haifer C, Srinivasan A, An Y-K, Picardo S, van Langenberg D, Menon S, et al. Switching australian patients with moderate to severe inflammatory bowel disease from originator to biosimilar infliximab: a multicentre, parallel cohort study. *Med J Aust.* 2021;214(3):128-33. DOI: 10.5694/mja2.50824.
25. Glinthorg B, Gitte Loft A, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):192-200. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213474.



Adverse drug events related to extemporaneous compounding medicines

DE FREITAS SANTANA G¹, MASSAE TOMA M¹, RUBENS DE NADAI T², BENZI JRL³, DE CARVALHO MASTROIANNI P¹

1 Department of Drugs and Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University (UNESP), Araraquara (Brazil)

2 Department of Public Health, Bauru School of Dentistry, University of São Paulo (USP), Bauru (Brazil)

3 Department of Clinical, Toxicological and Bromatological Analyses, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto (Brazil)

4 Department of Drugs and Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University (UNESP), Araraquara (Brazil)

Fecha de recepción: 26/06/2021 - Fecha de aceptación: 05/07/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200008>

SUMMARY

In the present study, we investigated the causality between adverse drug events and extemporaneous compounding from spontaneous reports generated by a healthy team in a medium-complexity public hospital in São Paulo state, Brazil. An observational cross-sectional study was conducted between August/2017 to July/2018. All adverse drug events spontaneous reports, which mentioned extemporaneous compounding, were evaluated. The selected variables were patient's clinical history, pharmacotherapy, adverse drug reactions, medication error and type of extemporaneous compounding. Causality assessment between the adverse drug reaction and extemporaneous compounding was performed by World Health Organization – Uppsala Monitoring Center algorithm and medication error analysis was performed by the National Council for Coordination of Reporting

and Prevention of Medication Errors algorithm. 3,211 spontaneous reports were evaluated. Only 144 (4.5%) reports mentioned extemporaneous compounding, being 110 eligible for analysis. The causality assessment showed that in 27 (24%) reports the adverse drug reaction and medication error identified were possibly related to extemporaneous compounding, with an underreporting index of 0.87. From these 27 reports, 3 adverse drug reactions were classified as “probable” and 23 as “possible” whereas 4 medication error were classified as “error, harm: category E”. Although extemporaneous compounding is a common practice in hospitals, only a small portion of the reports included it. Future studies may investigate the use of extemporaneous compounding as a trigger tool for adverse drug reactions since this study shows that one out of four reports that mentioned it leads to patient harm.

Key words: **Extemporaneous compounding, oral suspension, adverse drug reaction, patient safety, underreporting.**

Eventos adversos a medicamentos relacionados a adequações posológicas

RESUMO

No presente estudo, foi investigada a causalidade entre eventos adversos a medicamentos (EAM) e adequações posológicas (AP) a partir de notificações espontâneas geradas pela equipe de saúde de um hospital público de média complexidade no estado de São Paulo, Brasil. Foi conduzido um estudo observacional transversal entre agosto/2017 a julho/2018. Todas as notificações de EAM, que mencionavam AP, foram avaliadas. As variáveis selecionadas foram história clínica do paciente, farmacoterapia, reações adversas a

medicamentos, erro de medicação e a técnica de manipulação extemporânea. A avaliação da causalidade entre a EAM e a AP foi realizada pelo algoritmo da Organização Mundial da Saúde – Centro de Monitoramento de Uppsala e a análise do erro de medicação foi realizada pelo algoritmo do Conselho Nacional para Coordenação de Notificação e Prevenção de Erros de Medicação. Foram avaliadas 3.211 notificações espontâneas. Apenas 144 (4,5%) notificações mencionaram AP, sendo 110 elegíveis para análise. A avaliação de causalidade mostrou que

em 27 (24%) notificações, a reação adversa ao medicamento e o erro de medicação identificados estavam possivelmente relacionados à AP, com um índice de subnotificação de 0,87. Destas 27 notificações, 03 reações adversas a medicamentos foram classificadas como “prováveis” e 23 como “possíveis”, e 04 erros de medicação, classificados “erro com dano: categoria E”. Embora as AP seja uma prática comum em hospitais, são escassas as notificações que as descrevem. Estudos futuros podem investigar o uso de AP como uma ferramenta para rastrear EAM, porque observamos que um em cada quatro notificações com relato de AP estava relacionado a EAM.

Palavras chaves: **Preparações extemporâneas, suspensão oral, reações adversas a medicamentos, segurança do paciente.**

Patricia de Carvalho Mastroianni ♦ Department of Drugs and Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University (UNESP) ♦ Rod. Araraquara - Jaú, Km 1 ♦ 14801-902 Araraquara – São Paulo (Brazil)

patriciamastroianni@yahoo.com.br

INTRODUCTION

The manipulation of industrialized pharmaceutical forms is often necessary in hospitals to ensure that inpatients receive adequate treatment according to their pathophysiological needs. In addition, this procedure needs to be safe and effective, not exposing the patients to an unnecessary risk¹. Extemporaneous compounding (EC) aims to meet this need and can be understood as preparing a drug for a specific individual in response to an identified need, usually performed for pediatric and geriatric patients, patients with invasive devices such as nasogastric tube, patients with dementia and rare diseases^{2,3}. EC occurs when there is no other option available on the market, when the product available is inappropriate⁴ or when it is necessary to improve patient adherence and effectiveness of a drug, especially in patients with dysphagia and neurodegenerative diseases⁵.

EC is common worldwide. In an Ireland hospital elderly care unit, about 35.1% of patients received at least one EC medication, which were most commonly modified to facilitate fractional dosing. Moreover, of the 44 unlicensed modifications, 14 were evidence-based and 30 were not⁶. According to Fodil *et al.* (2017),⁷ 40.3% of geriatric patients receive EC medication in long-term care units in teaching hospitals in Paris, France. In 104 cases, at least one medication could not be safely modified, including 26 cases in which none of the prescribed drugs were safe to crush or open. Recent data shows that three out of four patients hospitalized in a Brazilian hospital receive at least one medication that needed EC⁸. EC was identified in 88 different drugs of the 253 standardized drugs in the hospital pharmacy. However, there are 29 pharmaceutical alternatives in the Brazilian market for the 88 modified drugs, possibly decreasing EC by 28.5%⁹. This process can affect the pharmaceutical characteristics of the product and its therapeutic result, increasing the possibility of occurring adverse drug reaction (ADR), specially for drugs with a narrow therapeutic index, cytotoxic, teratogenic, hormones, steroids and for drugs that may irritate the gastrointestinal tract⁹.

Adverse drug events (ADE) can be defined as any harm caused to patients arising from drug use, such as medication errors (ME), ADR, allergic reactions, and overdoses¹⁰. EC can generate ME, since approximately 60% of the medications are not commercially available in the concentration required by the patient and there is no standardization of the final concentrations in extemporaneous preparations¹¹. In this context, the aim of this study was to assess the causality between ADR and EC and to analyze ME related to the EC using the spontaneous reports generated by the healthy team in a medium sized general hospital.

MATERIAL AND METHODS

Ethical approval

The study was approved by Américo Brasiliense State Hospital Research Ethics Committee and by the School of Pharmaceutical Sciences, São Paulo State University (UNESP) Ethics Committee (CEP/FCFAR number: 05752818.1.0000.5426).

Study design

An observational cross-sectional study was performed in a medium-complexity public hospital, based on the guideline Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹². The institution has an electronic health record, which includes, patient's medical history, diagnoses,

medications, treatment plans, allergies, radiology images and laboratory test results. All health professionals register their assessments, such as physicians, psychologists, physiotherapists, speech-language pathologists, pharmacists, nurses, nursing technicians and social workers.

In a cross-sectional study, the researcher measures the outcome and the exposures in the study participants at the same time and the participants are selected based on the inclusion and exclusion criteria set for the study. Cross-sectional studies are faster and are inexpensive, when compared with other studies like cohort. These types of study give information about the prevalence of outcomes or exposures, which can be useful for designing the cohort study. In contrast, since this is a one-time measurement, it is difficult to originate causal relationships. The prevalence of an outcome depends on the incidence of the disease as well as the length of survival following the outcome¹³.

Participants and data collection

ADR and ME spontaneous reports registered between August 2017 and July 2018 were collected, covering 53 beds in all hospital's wards. Inclusion criteria for causality assessment comprised all reports with any reference to an EC performed for patients in the hospital wards. The exclusion criteria included reports with no reference to EC, lack in data necessary for causality assessment and those that came from other sections and services of the hospital, since no patients would be hospitalized there. After that, it was performed a retrospective search for ADR, ME and changes in biochemical and hematological profile in the electronic health record. Finally, it was conducted the causality assessment between the ADR and the EC and the analysis of ME.

Data analysis

After data collection, the causality between the triggered ADR and the EC was performed using the World Health Organization – Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) algorithm since it is more suitable for monitoring ADR in a hospital environment¹⁴. The algorithm includes the categories "certain", "probable/likely", "possible", "unlikely", "conditional/unclassified" and "unassessable/unclassifiable"¹⁵. The causality assessment of ADR was performed by using clinical judgment, that considered the temporal relationship between the occurrence of the event and drug use; ADRs previously described in medication package insert; pharmacologic plausibility, whether the mechanism of action of the drug may produce the event and exclusion of confounding variables that may explain the case, such as clinical condition of the patient and other drug-related problems.

The analyses of potential ME related to the EC were performed by the National Council for Coordination of Reporting and Prevention of Medication Errors (NCCMERP) algorithm, which includes stratified categories: "no error: A", "error, no harm: B, C and D", "error, harm: E, F, G and H" and "error, death: I"¹⁶. The following information was used in both analysis: date of the incident, description of the report, mentioned medication, incident identified in the medical record, type of diet that the patient was receiving, patient's sex, height, weight, age and body mass index, period of hospitalization, pharmacotherapy, biochemical and hematological profile. Extemporaneous compounding techniques were classified in tablet dispersion and splitted tablet¹⁷.

Furthermore, studies comparing the pharmacokinetics between the administration of the intact tablet and the extemporaneously prepared drug or splitted tablet as well as drug polymorphism in solution were searched on PubMed to complement the analysis. The MeSH terms searched were: [(oral solution) AND tablet] AND "name of the drug"; [(Nasogastric) AND "name of the drug"]; [(Bioavailability) AND "name of the drug"]; [(Absorption) AND "name of the drug"]; [(Splitting) AND "name of the drug"]; [(Pharmacokinetics) AND "name of the drug"]; [(Crushed) AND "name of the drug"]; [(Solid-state) AND "name of the drug"]; [(Crystalline structure) AND "name of the drug"]; [(Crystalline) AND "name of the drug"]; [(Polymorph) AND "name of the drug"]. The medication package insert were also used to search for ADR.

The following equations were used to estimate the incidence and the underreporting of ADR and ME related to EC, respectively:

$$\text{Incidence of ADR and ME related to EC} = \frac{\text{Number of reports related to EC with harm}}{\text{Total of reports with EC registry}} \times 100$$

$$\text{ADR and ME related to EC underreporting index} = \frac{\text{no. of ADR and ME detected by triggers} - \text{no. of ADR}}{\text{Total of ADR and ME}} \times 100$$

RESULTS AND DISCUSSION

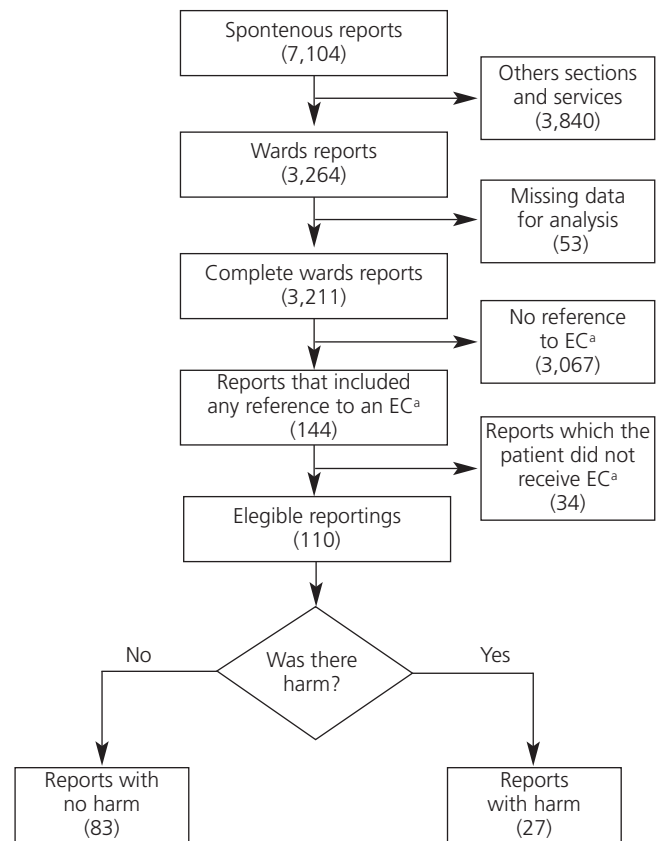
During the period, the hospital team generated 7,104 spontaneous reporting, of which only 144 were related to EC (Figure 1; Table 1). Thirty-four reports were excluded because the patient did not receive the EC preparation due to clinical pharmacist action suggesting pharmaceutical alternatives or changes in the administration route (Table 1). Then, from the 110 reports that mention EC analyzed, 85 described the tablet dispersion technique and 25 described splitted tablet technique.

The EM and ADR causality assessment showed that 83 reports resulted in no harm to patients whereas 27 resulted in harm (Figure 1). From these 27 reports were possible to classify 3 ADR as "probable" and 23 ADR as "possible" related to the EC whereas 4 EM were classified as "error, harm: category E" (Supplementary file).

Only 4.5% (144/3,211) of the reports mentioned EC. ADR and ME possibly associated to EC was estimated in 24% (27/110) of the reports. Furthermore, only 4 EM were described in the analyzed reports giving an underreporting index of 0.87 (26/30).

Little is known about the relation between ADR, ME and EC even though this procedure is quite often in hospitals. The ADR causality assessment and the EM analysis showed relationship to EC of some drugs leading to harm to the patient such as changes in patient's biochemical and hematological changes, mental confusion, agitation, constipation and vomiting. Few studies highlight the risk of EC. In one of them¹⁸, the EC practice had negative effects on medication use, causing minor to severe harm such as diarrhea, stomach perforation and can lead the patient to death. Other authors¹⁹ reported the death of a patient after daily administration of a crushed prolonged-release nifedipine tablet by nasogastric tube, concluding that procedure caused severe hypotension due the high plasma concentration of nifedipine generated by the immediate release of the entire 90 mg dose. The EC of enteric coated drugs are specially linked to the incidence and severity of ADR in upper and lower gastrointestinal tract²⁰. Yet, conventional-

Figure 1. Flowchart of data collection



^a: extemporaneous compounding.

coated drugs can also cause ADR due to EC, since this process can increase the speed of absorption and bioavailability²¹.

The rate of spontaneous reporting by health professionals is low worldwide and is not a mandatory requirement in most countries²². In Brazil, according to Varallo *et al.* (2018)²³, the perception and the cause of underreporting by the health team are indifference, distrust, ignorance and guilt. In addition, professionals believe that only the nursing team must report. This present study evidence the underreporting of ADR and ME possibly related to EC since only 4 ME were reported. Only 4.5% of the reports mentioned EC, whereas ADR and ME possibly associated to EC was estimated in 24% of the reports.

Studies about EC pharmacokinetics/pharmacodynamics and drug polymorphism in solution are scarce yet essential to complement the causal assessment and to discriminate if the ADR and ME came from the EC procedure or the drug itself. A clinical study demonstrated that the preparation of amlodipine in suspension and the intact tablet are bioequivalent, despite the need to observe EC stability²⁴. However, another clinical study showed lack of bioequivalence between preparing a clopidogrel solution and the intact tablet. The patients that received the EC preparation showed an increase in the absorption speed in 40 minutes, and an almost two-fold increase in the area under the curve²¹. Nonetheless, EC can also promote adherence and can improve the pharmacotherapeutic effectiveness in elderly patients with dysphagia and neurodegenerative diseases, as reported by Mastroianni and Forgerini (2018).

Table 1. Description of reports excluded

Description	n
Reports that not came from the hospital wards (3,840)	
Surgery center	3,148
Surgical clinic	651
Ambulatory	11
Image diagnostics center	3
Material and sterilization center	1
Endoscopy center	5
Board of directors	1
Financial section	2
Stabilization room	13
Tomography center	5
Reports with missing information (53)	
No incident date	2
No incident location	22
No patient registration	29
Reports that not included any reference to an EC a e add* (3,067)	
Process error	1,711
Medication error	914
Deviation from drug quality	46
Adverse drug reaction	140
Problems with invasive diapositives	172
Hospital-acquired pressure injury	46
Falls	38
Reports which the patient did not receive EC (34)	
Suspended medication	34

*: extemporaneous compounding

EC are indispensable to treat a range of conditions and it occurs in health services worldwide. However, there seems to be a lack of knowledge about EC safety. Data of this study shows that only a small number of reports includes the EC. However, one out of four reports that mentioned EC leads to patient harm. The hospital's guideline for EC practice allows the procedure under some circumstances, such as the unavailability of the active pharmaceutical ingredient in the market or a basic dosage form absent in the concentration compatible with the needs of the patient¹⁷.

The professional continuing education as well as periodic training seems to develop abilities and skills to ensure the quality of EC preparation, to improve the professionals' perception of this practice and the culture of spontaneous reporting²³. Additionally, Glass and Haywood (2006)²⁵ and others²⁶ provide a management guideline for EC practice. In the absence of the proper pharmaceutical form, a therapeutic alternative should be dispensed. If none is available, a pharmacopeia formula should be dispensed. The third op-

tion would be a research for stability-validated formulation. The final decision relays on the use of scientific principles and tablet dispersion.

This study has some limitations. Data collection was conducted in a general medium-complexity public hospital. Hence, data may not be generalizable to other types of institutions. The causality assessments were conducted using medical record from patients that had already been discharged. This approach could delay the identification of potential confounding variables that were not described in the medical records. The algorithms used were not developed to evaluate the use of EC. To reduce the error of analysis, it was necessary to complement it with studies of pharmacokinetics and polymorphism. Many inpatients that necessitated EC had poor health conditions or several comorbidities and polypharmacy. These factors might confound causality assessment for ADR. Further studies are necessary to evaluate the efficacy and safety of EC. Future studies may investigate the use of EC as a trigger tool for ADR since this study shows that one out of four reports that mentioned EC leads to patient harm.

CONCLUSION

Extemporaneous compounding are rarely mentioned in spontaneous reports (4.5%). One out of every four reports that mentioned EC is linked to ADR and ME (24%). Furthermore, there are an underreporting index of 0.87 of ADR and ME related to EC. That is, among 10 events triggered, 8 were underreported. This is, to the best of our knowledge, the first study that associate the ADR and ME to EC, a very common practice in hospital pharmacy. Considering that EC are indispensable to meet inpatients' pharmacotherapeutic needs, the data suggest triggering EC to identify underreporting of ADR and EM.

Acknowledgements: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – finance code 001 " to This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES)—Finance Code 001

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

BIBLIOGRAFHY

- Kelly J, Eggleton A, Wright D. An analysis of two incidents of medicine administration to a patient with dysphagia. *J Clin Nurs*. 2011;20(1-2):146-155. doi:10.1111/j.1365-2702.2010.03457.x.
- Balan S, Hassali MA, Mak VSL. Challenges in pediatric drug use: A pharmacist point of view. *Res Soc Adm Pharm*. 2017;13(3):653-655. doi:10.1016/j.sapharm.2016.06.014.
- Singh S, Bajorek B. Pharmacotherapy in the ageing patient: The impact of age per se (A review). *Ageing Res Rev*. 2015;24:99-110. doi:10.1016/j.arr.2015.07.006.
- Pharmacy Board of Australia. Guidelines on Compounding of Medicines. Pharmacy Board of Australia.
- Mastroianni P de C, Forgerini M. Drug administration adjustments for elderly patients with dysphagia: A case report. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(1):97-100. doi:10.1590/1980-57642018dn12-010015.
- Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ. Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study. *Int J Pharm*. 2016;510(1):386-393. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.06.056.
- Fodil M, Nghiem D, Colas M, et al. Assessment of clinical practices for crushing medication in geriatric units. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(8):904-908. doi:10.1007/s12603-017-0886-3.
- Benzi JR de L, Mastroianni PDC. Analysis of extemporaneous oral liquid from commercially available drugs in hospital. *Brazilian J Pharm Sci*. 2016;52(3):517-525. doi:10.1590/s1984-82502016000300017.
- Cornish P. "Avoid the crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *Can Med Assoc J*. 2005;172(7):871-872. doi:10.1503/cmaj.050176.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human*. National Academies Press; 2000. doi:10.17226/9728.
- Engels MJ, Ciarkowski SL, Rood J, et al. Standardization of compounded oral liquids for pediatric patients in Michigan. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(13):981-990. doi:10.2146/150471.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;61(4):344-349. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
- Setia M. Methodology series module 3: Cross-sectional studies. *Indian J Dermatol*. 2016;61(3):261. doi:10.4103/0019-5154.182410.
- Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni P de C. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *Oiso N, ed. PLoS One*. 2017;12(2):e0171470. doi:10.1371/journal.pone.0171470.
- WHO-UMC. Use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. *Uppsala Monit Cent*. 2014;3:13.
- The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Index for Categorizing Medication Errors Algorithm. Published 2001. Accessed November 15, 2019. <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/algorColor2001-06-12.pdf>.
- World Health Organization Expert Committee. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. *World Heal Organ*. Published online 2016:957.
- Jain V, Pitchumoni CS. Gastrointestinal Side Effects of Prescription Medications in the Older Adult. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):103-110. doi:10.1097/MCG.0b013e31818f9227.
- Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from Administration of Labetalol and Crushed Extended-Release Nifedipine. *Ann Pharmacother*. 2003;37(10):1420-1423. doi:10.1345/aph.1D091.
- Logrippo S, Ricci G, Sestili M, et al. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging*. 2017;Volume 12:241-251. doi:10.2147/CIA.S121905.
- Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed Clopidogrel Administered via Nasogastric Tube Has Faster and Greater Absorption than Oral Whole Tablets. *J Interv Cardiol*. 2009;22(4):385-389. doi:10.1111/j.1540-8183.2009.00475.x.
- Balidemaj F. Adverse Drug Reactions: Problems with Spontaneous Reporting Systems and Communicating Information to Providers to Improve Reporting Rate Globally. Published online 2013.
- Varallo FR, Passos AC, Nadai TR de, Mastroianni P de C. Incidents reporting: barriers and strategies to promote safety culture. *Rev da Esc Enferm da USP*. 2018;52. doi:10.1590/s1980-220x2017026403346.
- Lyszkiewicz DA, Levichek Z, Kozar E, et al. Bioavailability of a pediatric amlodipine suspension. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):675-678. doi:10.1007/s00467-003-1088-2.
- Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(3):398-426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207422>.
- Silva MRM da, Dysars LP, Santos EP dos, Ricci Júnior E. Preparation of extemporaneous oral liquid in the hospital pharmacy. *Brazilian J Pharm Sci*. 2020;56. doi:10.1590/s2175-97902019000418358.



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

Supplementary file**Table 2. Description and frequency of adverse drug events based on the reports with records of extemporaneous compounding**

Adverse drug event	Number of occurrences	Suspected drug(s)	Prescribed dose	Type of extemporaneous compounding	References
Hypotension	1	Furosemide	20 mg BID	Splitting tablet	1, 2, 3
Increased creatinine	1	Furosemide	20 mg BID	Splitting tablet	1, 2, 3
Agitation	1	Morphine	10 mg QID	Dispersed tablet	4, 5
Constipation	4	Simvastatine, Hydrochlorothiazide, Morphine, Carvedilol and Doxazosin	Simvastatine: 40 mg QD; Hydrochlorothiazide: 25 QD; Morphine: 5 mg q4h; Carvedilol: 12,5 mg BID; Doxazosin: 2 mg QD	Dispersed tablet	Simvastatine (6, 7); Hydrochlorothiazide (8, 9, 10); Morphine (4, 5); Carvedilol (11, 12, 13); Doxazosin (14)
Confusion	2	Clopidogrel and Simvastatin	Clopidogrel: 225 mg QD; Simvastatin: 20 mg QD	Dispersed tablet	Clopidogrel (15, 16, 17, 18); Simvastatine (6, 7)
Agitation	2	Acetaminophen + Codeine, Morphine	Acetaminophen + Codeine: 500 mg + 30 mg QID; Morphine: 5 mg QID	Dispersed tablet	Acetaminophen + Codeine (19, 20, 21, 22); Morphine (4, 5)
Hypotension	2	Clonidine, Clopidogrel, Carvedilol and Doxazosin	Clonidine: 300 g QID Clopidogrel: 75 mg QD; Carvedilol: 12,5 mg BID; Doxazosin: 2 mg QD	Dispersed tablet	Clonidine (23, 24); Clopidogrel (15, 16, 17, 18); Carvedilol (11, 12, 13); Doxazosin (14)
Somnolence	1	Morphine	5 mg QID	Dispersed tablet	4, 5
Hyperglycemia	1	Clonidine	150 µg QID	Dispersed tablet	23, 24
Hypoglycemia	1	Losartana	25 mg BID	Splitting tablet	25, 26
Acute renal failure	1	Rifampicin and Sulfamethoxazole + Trimethoprim	Rifampicin: 600 mg QD; Sulfamethoxazole + Trimethoprim: 800 mg + 160 QD	Dispersed tablet	Rifampicin (27, 28, 29); Sulfamethoxazole and Trimethoprim (30, 31, 32)
Vomiting	1	Quetiapine	25 mg BID	Dispersed tablet	33
Gastric irritation	1	Hydrochlorothiazide and Simvastatin	Hydrochlorothiazide: 25 mg QD; Simvastatin: 40 mg QD	Splitting and dispersed tablet	Hydrochlorothiazide (8, 9, 10); Simvastatin (6, 7)
Increase in liver enzymes	1	Lorazepam	2 mg QD	Dispersed tablet	34
Epigastric pain	1	Prednisone, Morphine and Simvastatin	Prednisone: 10 mg QD; Morphine: 5 mg QID; Simvastatin: 40 mg QD	Dispersed tablet	Prednisone (35); Morphine (4, 5); Simvastatin (6, 7)
Insomnia	1	Simvastatin	20 mg QD	Dispersed tablet	6, 7
Disorientation	1	Morphine	5 mg q4h	Dispersed tablet	4, 5
Hyponatremia	1	Hydrochlorothiazide	25 mg QD	Dispersed tablet	8, 9, 10
Fainting	1	Doxazosin	2 mg QD	Dispersed tablet	14
Lack of appetite	1	Hydralazine	25 mg TID	Splitting tablet	36
Lack of prescription of a necessary medication	2	Nicotine patch	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Bronchoaspiration	1	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Choking	1	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable

BIBLIOGRAPHY

- Nielsen LH, Gordon S, Pajander JP, Østergaard J, Rades T, Müllertz A. Biorelevant characterisation of amorphous furosemide salt exhibits conversion to a furosemide hydrate during dissolution. *Int J Pharm*. 2013;457(1):14-24.
- Babu NJ, Cherukuvada S, Thakuria R, Nangia A. Conformational and synthon polymorphism in furosemide (Lasix). *Cryst Growth Des*. 2010;10(4):1979-89.
- LASIX® (furosemide) Tablets [package insert on the Internet]. Bridgewater (NJ): Sanofi-Aventis, 2011 [revised 2011 August; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/016273s0661bl.pdf.
- Miolo G, Tucci M, Mazzoli A, Ferrara SD, Favretto D. Photostability of 6-MAM and morphine exposed to controlled UV irradiation in water and methanol solution: HRMS for the characterization of transformation products and comparison with the dry state. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;126:48-59.
- Morphine Sulfate tablets [package insert on the Internet]. Columbus (OH): Boehringer Ingelheim, 2012 [cited 2020 April 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022207s0041bl.pdf.
- Hušík M, Kratochvíl B, Jegorov A, Brus J, Maixner J, Rohlík J. Simvastatin: Structure solution of two new low-temperature phases from synchrotron powder diffraction and ss-NMR. *Struct Chem*. 2010;21(3):511-8.
- ZOCOR® (simvastatin) tablets [package insert on the Internet]. Cramlington: Merck Sharp & Dohme Ltd, 2019 [revised 2020 April; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf.
- Leech CK, Fabbiani FPA, Shankland K, David WIF, Ibberson RM. Accurate molecular structures of chlorothiazide and hydrochlorothiazide by joint refinement against powder neutron and X-ray diffraction data. *Acta Crystallogr Sect B Struct Sci*. 2008;64(1):101-7.
- Shah VP, Prasad VK, Selen A. Tablets and Suspensions. *J Pharm Sci* 1984;73:359-361.
- Hydrochlorothiazide Tablets [package insert on the Internet]. Morgantown (WV): Mylan Pharmaceuticals Inc., 2011 [revised 2011 May; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/040735s004,040770s0031bl.pdf.
- Incecayir T. The effects of surfactants on the solubility and dilution profiles of a poorly water-soluble basic drug, carvedilol. *Pharmazie*. 2015;70(12):784-90.
- Hiendrawan S, Widjojokusumo E, Veriansyah B, Tjandrawinata RR. Pharmaceutical Salts of Carvedilol: Polymorphism and Physicochemical Properties. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(4):1417-25.
- COREG® (carvedilol) tablet [package insert on the Internet]. Research Triangle Park (NC): GlaxoSmithKline, 2017 [revised 2017 November; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Coreg/pdf/COREG-PI-PIL.PDF.
- CARDURA® (doxazosin mesylate) Tablets [package insert on the Internet]. Division of Pfizer Inc. (NY): Pfizer, 2009 [revised 2009 July; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019668s021bl.pdf.
- Zafar MU, Farkouh ME, Fuster V, Chesebro JH. Crushed clopidogrel administered via nasogastric tube has faster and greater absorption than oral whole tablets. *J Interv Cardiol*. 2009;22(4):385-9.
- Pindelska E, Szeleszczuk L, Pisklak DM, Mazurek A, Kolodziejki W. Solid-state NMR as an effective method of polymorphic analysis: Solid dosage forms of clopidogrel hydrogensulfate. *J Pharm Sci*. 2015;104(1):106-13.
- Yin XZ, Wu L, Li Y, Guo T, Li HY, Xiao TQ, et al. Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting. *Sci Rep*. 2016;6 (February):1-11.
- PLAVIX® (clopidogrel) Tablets [package insert on the Internet]. Laval (Québec): Sanofi-Aventis, 2019 [revised 2019 October 8; cited 2020 April 13]. Available from: <http://products.sanofi.ca/en/plavix.pdf>.
- Ameer B, Divoll M, Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shargel L. Absolute and Relative Bioavailability of Oral Acetaminophen Preparations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(8),955-958, 1983.
- Naumov DY, Vasilchenko MA, Howard JAK. The monoclinic form of acetaminophen at 150 K. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun* 1998;54:653-655.
- Peterson ML, Morissette SL, McNulty C, Goldsweig A, Shaw P, LeQuesne M, et al. Iterative high-throughput polymorphism studies on acetaminophen and an experimentally derived structure for form III. *J Am Chem Soc*. 2002;124(37):10958-9.
- TYLENOL® with Codeine (acetaminophen and codeine phosphate) Tablets [package insert on the Internet]. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceutical, 2019 [revised 2019 October; cited 2020 April 13]. Available from: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TYLENOL+WITH+CODEINE-pi.pdf>.
- Hanning SM, Orlu Gul M, Toni I, Neubert A, Tuleu C. A mini-review of non-parenteral clonidine preparations for paediatric sedation. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(4):398-405.
- Catapres® (clonidine hydrochloride) Tablets [package insert on the Internet]. Mexico City: Boehringer Ingelheim, 2009 [revised 2009 October; cited April 2020 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017407s0341bl.pdf.
- de Souza JB, de Souza J, de Castro LML, Siqueira MF, Savedra RML, Silva-Barcellos NM. Evaluation of the losartan solubility in the biowaiver context by shake-flask method and intrinsic dissolution. *Pharm Dev Technol*. 2019;24(3):283-92.
- COZAAR® (Losartan Potassium) Tablets [package insert on the Internet]. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc, 2013 [revised 2013 March; cited 2020 April 13]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020386s0581bl.pdf.
- Agrawal S, Ashokraj Y, Bharatam P V., Pillai O, Panchagnula R. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. *Eur J Pharm Sci*. 2004;22(2-3):127-44.
- Koegelenberg CFN, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Irusen EM, Rosenkranz B, et al. The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *South African Med J*. 2013;103(6):394-8.
- RIFADIN® (rifampin) capsules [package insert on the Internet]. Bridgewater (NJ): Sanofi-Aventis, 2019 [revised 2019 August; cited 2020 April 13]. Available from: <http://products.sanofi.us/rifadin/Rifadin.pdf>.
- Fioritto AF, Bhattachar SN, Wesley JA. Solubility measurement of polymorphic compounds via the pH-metric titration technique. *Int J Pharm*. 2007;330(1-2):105-13.
- Koetzle TF, Williams GJB. The Crystal and Molecular Structure of the Antifolate Drug Trimethoprim (2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidine). A Neutron Diffraction Study. *J Am Chem Soc*. 1976;98:2074-2078.
- BACTRIM™ (sulfamethoxazole and trimethoprim) Tablets [package insert on the Internet]. Philadelphia (PA): Mutual Pharmaceutical Company, 2013 [revised 2013 June 13; cited 2020 April 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017377s068s0731bl.pdf.
- SEROQUEL® (quetiapine fumarate) Tablets [package insert on the Internet]. Wilmington (DE): AstraZeneca Pharmaceuticals, 2003 [cited 2020 April 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20639se1-017,016_serouel_lbl.pdf.
- ATIVAN® C-IV (lorazepam) Tablets [package insert on the Internet]. Bridgewater (NJ): Valeant Pharmaceuticals, 2016 [cited 2020 April 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017794s0441bl.pdf.
- RAYOS® (prednisone) delayed-release tablets [package insert on the Internet]. Lake Forest (IL): Horizon Therapeutics USA, Inc., 2019 [revised 2019 December; cited 2020 April 14]. Available from: <https://hznz.azureedge.net/public/rayos-prescribing-information.pdf>.
- APRESOLINE® hydrochloride (hydralazine hydrochloride) Tablets [package insert on the Internet]. Summit (NJ): Ciba-Geigy Corporation, 1995 [revised 1995 May; cited 2020 April 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1996/008303s0681bl.pdf.

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Efectividad y eficiencia de la dalbavancina en condiciones reales de uso

LORENTE FURIÓ O, ABRIL LÓPEZ DE MEDRANO V, PITARCH FABREGAT J, HERRERO RODRÍGUEZ P, GARCÍA CAMPOS A, ORTEGA GARCÍA MP
Hospital General Universitario de Valencia (España)

Fecha de recepción: 28/06/2021 - Fecha de aceptación: 05/08/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200009>

RESUMEN

Objetivos: El tratamiento de las infecciones por Gram positivos supone un reto asistencial, en un contexto en el que están aumentando las resistencias antibióticas. La dalbavancina, gracias a su alta vida media y alta actividad frente a Gram positivos, puede ser una buena opción terapéutica. Nuestros objetivos son conocer los usos, efectividad y eficiencia de la dalbavancina en pacientes del Hospital General Universitario de Valencia.

Métodos: Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo y un análisis de costes de los pacientes tratados con dalbavancina en el Hospital General Universitario de Valencia.

Resultados: 15 pacientes (con 17 episodios de infección) fueron incluidos, con un Charlson medio de 3,7. Se trataron 4 infecciones de piel y partes blandas, 6 infecciones osteoarticulares y 7 infecciones intravasculares, aislándose en el 70,6% de los casos un Gram positivo. La tasa de curación fue del 59%, sin efectos adversos por la dalbavancina ni exitus en relación con la infección. Se evitaron 239 días de hospitalización, lo cual supone un ahorro de 6.556,02 € por paciente.

Conclusiones: Series clínicas como la actual permiten analizar el papel de la dalbavancina en la práctica médica habitual y demuestran su importante función en el ahorro de recursos económicos.

Palabras clave: **Dalbavancina, efectividad, eficiencia.**

Effectiveness and efficiency of dalbavancin in real clinical practice use

SUMMARY

Objectives: The treatment of Gram-positive infections it's a medical challenge, in a context in which antibiotic resistances are increasing. Dalbavancin, due to its long half-life and high activity against Gram-positive bacteria, could be a good therapeutic option.

Our objectives are to know the uses, effectiveness and efficiency of dalba-

vancin in patients of the General University Hospital of Valencia.

Methods: A retrospective descriptive study and a cost analysis of patients treated with dalbavancin are carried out at the General University Hospital of Valencia.

Results: 15 patients (with 17 episodes of infection) were included, with a mean Charlson index of 3.7. Were treated 4 skin and soft tissue infections, 6 osteoarticular

infections and 7 intravascular infections. A Gram-positive bacteria was isolated in 70.6% of the patients. The cure rate was 59%, with no adverse effects due to dalbavancin or death in relation to infection. 239 days of hospitalization were saved with outpatient treatment, which means a saving of € 6,556.02 per patient.

Conclusions: Clinical series like ours allow us to analyse the role of dalbavancin in routine medical practice and demonstrate its important function in saving economic resources.

Key words: **Dalbavancin, effectiveness, efficiency.**

INTRODUCCIÓN

Las infecciones producidas por bacterias Gram positivas suponen la principal causa de infecciones de piel y partes blandas (IPPBs), infecciones osteoarticulares, endocarditis y bacteriemias. Además, estas infecciones son la segunda causa más frecuente de infección nosocomial y, en los últimos años, está habiendo un repunte de los casos de bacterias Gram positivas resistentes a antibióticos.

En este contexto, la dalbavancina es un lipoglucopeptido semisintético con buena actividad frente a bacterias Gram positivas, incluidas las multirresistentes (*Staphylococcus Aureus* meticilin-resistente, *Staphylococcus coagulasa* negativos y *enterococos*, con excepción de los van A)¹⁻³.

Además, la dalbavancina, destaca por sus peculiaridades estructurales (dispone de un radical lipófilo) y por su alta unión a proteínas. Ambas características le confieren dos propiedades muy útiles: una alta actividad frente a bacterias Gram positivas y una vida media prolongada (con una posología semanal o bisemanal).

Se suele administrar en perfusión durante 30 min y la dosis inicial suele ser de 1.000 mg seguidos de 500 mg semanales o en dosis única de 1.500 mg. Si se quieren administrar más dosis se podrán añadir 500 mg semanales o 1.000/1.500 mg cada dos semanas, aunque dicha posología no se encuentra incluida en ficha técnica.

Además, sus efectos adversos son escasos: el prurito, la

cefalea, los gastrointestinales y los infusionales son los más frecuentes; siendo la hepatitis, la leucopenia y las reacciones alérgicas las más graves pero poco frecuentes^{4,5}.

Es, por tanto, un buen fármaco para la consolidación de infecciones agudas y de aquellas que requieren tratamientos prolongados (fuera de ficha técnica), especialmente útil en pacientes frágiles en los que se quieran evitar ingresos prolongados, así como pacientes en los que el cumplimiento del tratamiento podría ser inadecuado⁶.

La dalbavancina está aprobada para infecciones de piel y partes blandas en adultos (tanto la dosis única como la doble). Dicha indicación se aprobó por la FDA (Food and Drug Administration) en 2014 y por la EMA (European Medicines Agency) en 2015 y se basó en 3 estudios (1 en fase II y 2 en fase III) que compararon la dalbavancina frente a terapia estándar para IPPBs con buenos resultados (tasas de curación >80%) y otro que comparó la dosis única de 1.500 mg de dalbavancina frente al régimen de 2 dosis, observando tasas de curación similares con una mejora en la adherencia⁷⁻¹⁰.

El resto de indicaciones son potenciales pero no aprobadas y están basadas en diversos estudios de vida real: endocarditis, bacteriemias, osteomielitis, artritis séptica, infecciones de prótesis articular, neumonías e infecciones intraabdominales¹¹⁻¹³.

No obstante, aunque el papel de la dalbavancina podría parecer prometedor, en el informe EPINE de 2019 un 33% de las infecciones nosocomiales fueron producidas por bacterias Gram positivas, pero este fármaco fue utilizado en menos del 0,01% de los pacientes¹⁴.

El objetivo de este trabajo es analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con dalbavancina desde su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital General Universitario de Valencia, además de un análisis de costes y estimación del ahorro por días de hospitalización evitados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de utilización de dalbavancina en un hospital general universitario de 500 camas y con una población asignada de 367.149 habitantes, desde la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica del hospital en febrero de 2017 hasta marzo 2020, incluyendo todo/as lo/as pacientes tratado/as con dicho fármaco y con un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses (excepto en caso de exitus).

El objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad del tratamiento, para lo cual se calculará como variable principal el porcentaje de pacientes que alcanzan la curación clínica con el tratamiento.

Como variables secundarias se medirán las siguientes:

- Seguridad: registro de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, número de exitus y su relación con la infección motivo del tratamiento con dalbavancina.

- Análisis de costes: coste del tratamiento incluyendo el coste de la medicación y de la administración ambulatoria y coste de los días de hospitalización evitados. Se considera el coste de cada dosis de dalbavancina de 500 mg en 447,33€ (coste según nuestro servicio de Farmacia), el de la administración ambulatoria (material y personal) de 150€ y el de cada día de hospitalización evitado en planta médica de 573,18€^{15,16}. Para obtener los días de hospitalización ahorrados se restarán a los días de tratamiento hospitalario que se hubieran requerido para el tratamiento de la infección (2 semanas para IPPBs e infecciones de catéter; 2 semanas para endocarditis tricúspideas y 6 para el resto de endocarditis; y

6-8 semanas, según respuesta clínica, para infecciones protésicas u osteomielitis) los días de hospitalización reales (siendo 0 estos días si el tratamiento fue ambulatorio).

Además se recogerán otra serie de variables demográficas (edad y sexo), clínicas (consumo de tóxicos, comorbilidades y tipo de infección), microbiológicas (microorganismo aislado y si presenta algún tipo de resistencia antibiótica) y de tratamiento (esquema de dosificación, tratamientos antibióticos concomitantes y justificación del tratamiento).

Todos los datos se extraerán de la historia clínica electrónica y se registrarán de forma anonimizada para su posterior análisis estadístico descriptivo con el programa estadístico SPSS®.

RESULTADOS

Desde febrero de 2017 a marzo 2020, 15 pacientes han recibido tratamiento con dalbavancina con un periodo de seguimiento de al menos 6 meses. En dos de ellos la dalbavancina se utilizó en dos ocasiones por procesos infecciosos diferentes, por lo tanto, se han evaluado 17 episodios de tratamiento con dalbavancina.

Las características individuales de cada uno de los casos se recogen en la tabla 1.

De manera global, las características demográficas, clínicas, microbiológicas y de tratamiento se recogen en la tabla 2.

Las variables de efectividad, seguridad y análisis de coste se recogen en la tabla 3.

El tratamiento con dalbavancina ha sido efectivo en 10 de los 17 episodios en los que se ha utilizado (58,9%), sin efectos adversos reportados y tres fallecimientos (20%), dos de ellos por otros procesos infecciosos que no fueron los que justificaron el tratamiento con dalbavancina y uno por cardiopatía isquémica.

En cuanto al análisis de costes, el uso ambulatorio de dalbavancina evitó 239 días de estancia hospitalaria en nuestros 15 pacientes (15,9 días por paciente), lo cual supone un ahorro total de 136.990,02€. Tras restar el coste de la terapia y su administración, esto supone un ahorro de 98.340,27€ (6.556,02€ por paciente).

DISCUSIÓN

En nuestra serie de 15 pacientes podemos observar que la dalbavancina se ha utilizado fundamentalmente en pacientes varones (86,7%) con una mediana de edad de 66 años. Las comorbilidades más destacables de nuestros pacientes son la hipertensión arterial (53,3%), la dislipemia (40%) y la cirrosis (26,7%), apareciendo el resto de comorbilidades en porcentajes del 20% o menores. Es de destacar un índice de Charlson medio de 3,7 (rango 0-8), lo cual implica una supervivencia media de nuestros pacientes del 54-77% a los 10 años. Por tanto, el fármaco se ha utilizado en pacientes con una comorbilidad alta, mayor, por ejemplo, a la de otros estudios de vida real como el de Bouza *et al.* (Charlson medio de 3, con rango entre 1-5)¹⁵ o la cohorte DALBACEN (Charlson medio de 2, con rango entre 1-4)¹⁷.

Si tenemos en cuenta los usos de la dalbavancina, en 4 pacientes se ha utilizado en su indicación aprobada: infecciones de piel y partes blandas. En el resto de los pacientes se ha utilizado en sus usos potenciales no aprobados: infecciones osteoarticulares e infecciones intravasculares.

En cuanto a los aislamientos, predominaron las infecciones por *S. aureus* (29,3%, 2 *S. aureus* Sensibles a Meticilina y 3 *S.*

Tabla 1. Características individuales de los pacientes tratados con dalbavancina

	Edad	Infección	Patógeno	Indicación dalbavancina	Dosis	ATB concomitante	Resultado	Ahorro
1	65	Prótesis cadera	SARM	Fracaso previo	1.000 mg + 500 mg a los 7 días	Cotrimoxazol	Recidiva	2.729,63€
2	75	Celulitis pie	SARM	Fracaso previo	1.500 mg dosis única	-	Exitus: neumonía	2.879,63€
3	92	Osteomielitis sacra	<i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i>	Ef. adversos (linezolid)	1.000 mg + 500 mg a los 7 días	Meropenem	Exitus: neumonía	2.879,63€
4	58	Endocarditis protésica aórtica	-	Alta hospital	1.000 mg + 500 mg x5 (cada 7 días)	Ciprofloxacino	Curación	14.398,66€
5	78	Prótesis endovascular aórtica	<i>E. faecalis</i>	Alta hospital	1.000 mg + 500 mg x4 (cada 7 días) / 1.000 mg + 500 mg x2 (cada 7 días)	-	Exitus: cardiopatía isquémica	21.605,83€
6	66	Celulitis pierna	-	Fracaso previo	1.000 mg + 500 mg x2 (cada 7 días)	-	No curación	5.759,26€
7	74	Bacteriemia sin foco	SARM	Alta hospital	500 mg x2 (cada 7 días)	-	Curación	2.729,63€
8	68	Infección de vía central	<i>S. epidermidis</i>	Tto. primario	1.500 mg dosis única	-	Curación	2.014,02€
9	46	Endocarditis tricúspide	SASM	Fracaso previo	1.500 mg dosis única	-	Curación	0€
10	88	Prótesis cadera	-	Fracaso previo	1.000 mg + 500 mg x4 (cada 7 días) / 1.000 mg + 500 mg x5 (cada 7 días)	Cotrimoxazol	No curación	25.916,68€
11	62	Espondilodiscitis L1-2	<i>S. epidermidis</i>	Ef. adversos (linezolid)	1.000 mg + 500 mg x3 (cada 7 días)	-	Curación	5.609,26 €
12	42	Celulitis pierna	-	Mal cumplimiento	1.000 mg dosis única	-	Curación	2.879,15 €
13	44	-Bacteriemia sin foco -Infección de vía central	- <i>S. epidermidis</i> - <i>S. hemolytic.</i> + <i>E. cloacae</i>	-Alta hospital -Fracaso previo	-1.500 mg dosis única -500 mg x5 (cada 7 días)	-Ceftazidima-tazob. + Amikacina	-Curación -Curación	-3.029,63€ -0€
14	42	Espondilodiscitis T6	SASM	Mal cumplimiento	1.000 mg + 500 mg a los 7 días	-	-Curación	0€
15	84	-Prótesis rodilla -Celulitis pierna	- <i>S. epidermidis</i> -	-Fracaso previo -Tto. primario	-1.000 mg + 500 mg a los 7 días -1.500 mg dosis única	-	-No curación -Curación	-0€ -5.909,26€

aureus Resistentes a Metilina) y *S. epidermidis* (23,5%). En 5 pacientes (29,4%) no se obtuvo aislamiento microbiológico, siendo el tratamiento empírico.

En 9 episodios (53%) el esquema posológico se ajusta a la ficha técnica, en dos episodios se usaron dosis más bajas por insuficiencia renal, y en los 6 restantes el tratamiento se prolongó más allá de los 7 días por tratarse de indicaciones fuera de ficha técnica que requerían tratamientos más prolongados.

Respecto al motivo de administración de la dalbavancina, sólo en 2 casos (una celulitis y una infección de vía central por *S. epidermidis*) se administró como tratamiento primario. En 7 episodios se utilizó como segunda línea de tratamiento tras fracaso con algún antibiótico previo. Por tanto, el uso como fármaco primario en nuestra serie es escaso, siendo en general utilizado como fármaco de rescate.

Pero también hay que destacar otros motivos importantes que han justificado el uso de dalbavancina, como han sido el posibilitar el alta hospitalaria (4 casos), el que se hu-

bieran producido efectos adversos con antibióticos previos (2 casos) y la sospecha de pacientes poco adherentes al tratamiento domiciliario con fármacos orales (2 casos).

En cuanto a los resultados clínicos, un 59% de los pacientes mantuvieron una respuesta completa al tratamiento tras 6 meses de la administración de la dalbavancina. Si comparamos dichos datos con otras publicaciones de vida real, la tasa de curación es menor. En un estudio observacional realizado en hospitales españoles en 2016-2017, se analizaron datos de 69 pacientes con IPPBs, infecciones osteoarticulares y endovasculares y el 84,1% de los pacientes presentó curación clínica con dalbavancina. De los fracasos, todos menos uno tenían mal control de foco infeccioso¹⁵. En otro estudio realizado en Austria entre 2016-2018 se analizaron 101 pacientes tratados con dalbavancina con los mismos tipos de infección. La tasa de curación fue similar: del 89%¹⁸. En cambio, en la serie de Tobudic *et al.* en la que se analizó el papel de la dalbavancina en IPPBs e infecciones osteoarticulares, la tasa de curación fue del 64% (similar a la nuestra)¹⁹.

Tabla 2. Características epidemiológicas, comorbilidades, tipo de infección y esquema de tratamiento de los pacientes tratados con dalbavancina

Variable	n (%)
Mediana de edad, en años (rango)	66 (42-92)
Sexo	
- Hombre	13 (86,7)
- Mujer	2 (13,3)
Tóxicos	
- Tabaco	5 (33,3)
- Alcohol	1 (6,7)
- ADVP/opiáceos	2 (13,3)
Comorbilidades	
- Diabetes mellitus	3 (20)
- Hipertensión arterial	8 (53,3)
- Dislipemia	6 (40)
- Cardiopatía	3 (20)
- Enfermedad renal crónica	3 (20)
- Ictus	1 (6,7)
- Cirrosis	4 (26,7)
- Neoplasia	3 (20)
- Inmunodepresión	3 (20)
- Demencia	2 (13,3)
- Índice de Charlson (rango)	3,7 (0-8)
Tipo de infección	
- IPPBs	4 (23,5)
- Osteoarticular	6 (35,3)
• Prótesis	3 (17,6)
• Osteomielitis	1 (5,9)
• Espondilodiscitis	2 (11,7)
- Intravascular	7 (41,2)
• Endocarditis	2 (11,7)
• Infección de dispositivo	3 (17,6)
Bacteriemia	2 (11,7)
Aislamientos	
- SASM (<i>S. aureus</i> sensible a meticilina)	2 (11,7)
- SARM (<i>S. aureus</i> resistente a meticilina)	3 (17,6)
- <i>S. epidermidis</i>	4 (23,5)
- <i>E. faecalis</i>	1 (5,9)
- Múltiple (GP y GN)	2 (11,7)
- Sin aislamiento	5 (29,4)
Esquemas	
- 500 mg x2 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 500 mg x5 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg + 500 mg a los 7 días	4 (23,5)
- 1.000 mg + 500 mg x2 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg + 500 mg x3 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg + 500 mg x5 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg + 500 mg x4 (cada 7 días)/1.000 mg + 500 mg 500 mg x2 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg + 500 mg x4 (cada 7 días)/1.000 mg + 500 mg x5 (cada 7 días)	1 (5,9)
- 1.000 mg dosis única	1 (5,9)
- 1.500 mg dosis única	5 (29,4)
Tratamiento antibiótico concomitante	
- Sí	5 (29,4)
- No	12 (70,6)
Motivo de administración	
- Tratamiento primario	2 (11,7)
- Fracaso de tratamiento previo	7 (41,1)
- Alta hospitalaria	4 (23,5)
- Efectos adversos	2 (11,7)
- Mal cumplimiento terapéutico	2 (11,7)

Tabla 3. Características de resultado clínico y económico de las infecciones tratadas con dalbavancina (n=17)

Variable	n (%)
Efectividad	
- Curación	10 (58,9)
- Fallo terapéutico	6 (35,3)
- Recidiva	1 (5,9)
Seguridad	
- Número de efectos adversos reportados	0
Mortalidad	
- Global	3 (17,6)
- Mortalidad atribuible a la infección que justifica el tratamiento	0
Análisis de coste	
- Coste dalbavancina (75 dosis + 34 visitas para administración ambulatoria)*	38.649,75€
- Coste hospitalización ahorrado (239 días)**	136.990,02€
- Días de hospitalización ahorrados por paciente	15,9 días
- Ahorro total	98.340,27€
- Ahorro por paciente	6.556,02€

*: coste por dosis (500 mg): 447,33€; coste por administración ambulatoria (material y personal): 150€¹⁵; **: coste de 573,18€ por día de hospitalización en planta médica¹⁶.

Cabe decir que en un alto porcentaje de nuestros pacientes se utilizó la dalbavancina como terapia de rescate cuando habían fracasado las terapias previas. De hecho, de los 7 pacientes (41,1%) en los que fracasó el tratamiento en 5 casos se utilizó la dalbavancina como terapia de rescate (incluso en 2 casos se estaba utilizando como terapia supresora de infección crónica protésica sin control del foco).

La elevada edad y comorbilidad de nuestros pacientes, junto al uso frecuente de la dalbavancina como terapia de rescate podrían explicar por qué nuestro porcentaje de curación es menor respecto a otros estudios de vida real.

Además, es de destacar que no se observaron efectos adversos, por lo que se confirma que la dalbavancina es una terapia segura. Al mismo tiempo, los exitus durante el seguimiento no tuvieron relación con la infección que condicionó el uso de dalbavancina, sino más bien con la alta morbilidad de los pacientes que la recibieron.

Si tenemos en cuenta los resultados económicos, nuestra serie confirma lo que se ha observado en estudios previos: la gran utilidad de la dalbavancina como terapia ambulatoria que evita costes.

Datos similares de ahorro a los obtenidos en nuestro análisis se consiguieron en la cohorte DALBACEN (entre 6.000-7.000€ por paciente)¹⁷, mientras que en otros estudios las cifras son superiores, con valores que oscilan entre los 15.000 y 22.800€ por paciente^{13,20}. Además, en nuestro análisis no se consideran otros costes potenciales, como las complicaciones asociadas a la hospitalización o al mantenimiento de una vía, ni los costes indirectos o psico-sociales. Por tanto, el ahorro podría estar incluso infraestimado.

En cuanto a las limitaciones de nuestra serie hay que destacar el reducido número de pacientes de los que disponer, por haber sido un fármaco poco usado en el Hospital General Universitario de Valencia probablemente por su introducción en el formulario del centro en febrero de 2017 y ser aún poco conocido entre los profesionales médicos. Otra limitación sería la naturaleza retrospectiva de los datos.

En resumen, nuestro estudio ha podido demostrar tanto la efectividad como alta rentabilidad económica de la dalbavancina en el Hospital General Universitario de Valencia. Estas características, en un contexto de crisis económica y sanitaria como la actual, en la que los recursos son limitados y se están priorizando terapias extrahospitalarias; le podrían permitir a este fármaco situarse como uno de los antibióticos más efectivos y eficientes para el tratamiento de las infecciones por Gram positivos.

No obstante, futuros estudios (algunos ya en marcha) son necesarios para sentar las bases de nuevas indicaciones y posologías de este fármaco.

CONCLUSIONES

La dalbavancina, desde su aprobación por la FDA en 2014, ha ido ampliando sus indicaciones mediante los resultados de ensayos clínicos iniciales y estudios de vida real que corroboraban los hallazgos previos y aportaban datos de eficiencia.

La utilización de la dalbavancina en las condiciones de práctica clínica habitual de nuestra serie, en pacientes complejos con elevada comorbilidad, usada en un elevado porcentaje de casos como terapia de rescate e incluso en indicaciones no aprobadas, se asoció a buena respuesta en más de la mitad de los pacientes.

Además, su uso se ha demostrado seguro, ya que nuestros pacientes no han presentado ninguna reacción adversa, complicación ni exitus en relación con el tratamiento o la infección.

En términos de eficiencia, la dalbavancina en nuestros pacientes ha demostrado tener una alta rentabilidad económica, pues ha evitado un importante número de días de hospitalización e, incluso, costes indirectos y psico-sociales que no hemos podido medir.

En conclusión, los resultados de nuestra serie (en consonancia con los de estudios previos) demuestran el buen rendimiento de la dalbavancina en el tratamiento de las infecciones por bacterias Gram positivas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Koulenti D, Xu E, Mok IYS, Song A, Karageorgopoulos DE, Armaganidis A, et al. Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms*. 2019;7(8):270.
2. Barberán D. Potential indications of dalbavancin in clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:38-40.
3. Cercenado E. Antimicrobial spectrum of dalbavancin. Mechanism of action and in vitro activity against Gram-positive microorganisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:9-14.
4. Rodríguez-Pardo D. Evaluación de la evidencia clínica con dalbavancina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:33-37.

5. Azanza JR, Sádaba B, Reis J. Dalbavancin: pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:22-27.
6. Bork JT, Heil EL, Berry S, Lopes E, Davé R, Gilliam BL, et al. Dalbavancin Use in Vulnerable Patients Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy for Invasive Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):171-184.
7. Bassetti M, Magnasco L, Del Puente F, Giacobbe DR. Role of new antibiotics in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(2):110-120.
8. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1298-1303.
9. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1407-1415.
10. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-2179.
11. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):545-551.
12. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2005;40(3): 374-380.
13. Almgour TA, Perry GK, Terriff CM, Alhifany AA, Kaye KS. Dalbavancin for the management of Gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(3):213-218.
14. Sociedad de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España)-EPPS nº 30 [Internet]. 27 Noviembre 2019 [citado 22 Mayo 2020]. Disponible en: <https://epine.es>.
15. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, García E, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different Gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):571-577.
16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe de costes de procesos médicos en hospitales del Sistema Nacional de Salud en 2017. Registro de Atención Especializada - RAE-CMBD [Internet]. 2017 [citado 22 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/INFORME_COSTES_PROCESOS_MEDICOS_HOSPITALES_SNS_2017.pdf.
17. Hidalgo-Tenorio C, Vínuesa D, Plata A, Martín P, Iftimie S, Sequera S, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by Gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):30.
18. Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multi-center clinical experience of real life Dalbavancin use in Gram-positive infections. *Int J Infect Dis*. 2019;81:210-214.
19. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Steininger C, Traby L, et al. Real-world experience with dalbavancin therapy in Gram-positive skin and soft tissue infection, bone and joint infection [published correction appears in Infection. 2019 Nov 18;]. *Infection*. 2019;47(6):1013-1020.
20. Buzón L, Mora M, Perales JM, Ortega M, Álvarez L, Morán MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(6):532-538.



Vitamina C, tiamina e hidrocortisona: ¿aliados en shock séptico?

ANGUITA MONTENEGRO B¹, MARTÍNEZ-GALÁN FERNÁNDEZ L², PÉREZ SERRANO R¹, GIL TRUJILLO S², VICENTE SÁNCHEZ P¹, LUQUE JIMÉNEZ M¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Anestesia y Reanimación

Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real (España)

Fecha de recepción: 06/07/2021 - Fecha de aceptación: 18/08/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200010>

RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad del uso de un protocolo de vitamina C, tiamina e hidrocortisona en shock séptico a las dosis empleadas en el estudio Marik.

Método: Estudio observacional retrospectivo antes-después que compara dos grupos de pacientes con shock séptico: grupo tratamiento (GT), tratado con el protocolo, desde enero 2019 a mayo 2020, frente a un grupo control (GC) en un periodo previo. Los objetivos principales fueron la supervivencia a los 14 y a los 28 días.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes, 44 en GC y 47 en GT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 14 ni a los 28 días ni en la duración de estancia hospitalaria ni en la Unidad de Reani-

mación (REA) ($p > 0,05$).

La variación de los valores de creatinina entre los días 1 y 4 presentó una mediana de -0,04 (RIC -0,24;0,8) en el GC frente a -0,3 del GT (RIC -0,079;-0,03), $p < 0,05$. Los valores de procalcitonina descendieron en el 27,3% de los pacientes del GC frente al 91,5% del GT ($p < 0,05$). La necesidad de soporte vasoactivo con noradrenalina fue del 93% GC vs 76,6% GT en el día 2; 75% GC vs 55,3% GT en el día 3; 50% GC vs 27,7% GT en el día 4 ($p < 0,05$).

Conclusiones: Los datos de nuestro estudio muestran un beneficio limitado del uso del protocolo en pacientes con shock séptico, pero son necesarios estudios de mayor reclutamiento con un diseño prospectivo randomizado para asegurar el beneficio real y/o dosis óptimas.

Palabras clave: **Vitamina C, tiamina, hidrocortisona, shock séptico, paciente quirúrgico.**

Vitamin C, thiamine and hydrocortisone: allies against septic shock?

SUMMARY

Objective: To determine the effectiveness of using a protocol of vitamin C, thiamine and hydrocortisone for the treatment of septic shock at the doses used in the Marik study.

Methods: Retrospective observational before-after study comparing two groups of patients with septic shock: treatment group (GT), treated with the protocol, between January 2019 and

May 2020, versus a control group (GC) in a previous period. The primary outcomes were 14-Day and 28-Day Survival. Results: 91 patients were included, 44 in GC and 47 in GT. No statistically significant differences were found in 14-day and 28-day survival, in length of hospital or Resuscitation Unit (REA) stay ($p > 0.05$).

The median creatinine variation between days 1 and 4 was -0.04 (IQR -0.24;0.8)

in the GC vs -0.3 in the GT (IQR -0.079; -0.03) ($p < 0.05$). Procalcitonin values decreased in 27.3% of GC versus 91.5% of GT ($p < 0.05$). The need for vasoactive drugs (noradrenaline) was 93% in GC vs 76.6% GT on day 2; 75% GC vs 55.3% GT on day 3; 50% GC vs 27.7% GT on day 4 ($p < 0.05$).

Conclusions: Our results show a limited benefit of the use of the protocol in patients with septic shock, but larger recruitment studies with a prospective randomized design are needed to ensure real benefit and/or optimal doses.

Key words: **Vitamin C, thiamine, hydrocortisone, septic shock, surgical patient.**

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una respuesta anómala por parte del organismo a una infección, la cual se confirma con un aumento de la puntuación en la escala SOFA (Sequential Sepsis Related Organ Failure Assessment). El shock séptico se caracteriza por la presencia de sepsis que requiere del uso de vasopresores para mantener la presión arterial^{1,2}. Esta respuesta anómala provoca daños en los propios tejidos

y órganos, produciendo una disfunción orgánica que supone una amenaza para la vida del paciente. Se produce un desbalance entre las especies oxidantes y antioxidantes que desencadena la liberación de mediadores inflamatorios. El resultado final es daño endotelial, alteración del flujo microvascular, shock vasopléjico y disfunción miocárdica. Aunque la supervivencia ha mejorado, la mortalidad sigue siendo alta, además de las complicaciones a largo plazo³.

El tratamiento del shock séptico suele realizarse con vasopresores, uso temprano de antibióticos y fluidoterapia. Aunque no forma parte de las recomendaciones habituales⁴, se está estudiando el uso terapéutico de la vitamina C, tiamina e hidrocortisona en este escenario.

Esta aplicación terapéutica de la vitamina C se basa en su papel antioxidante, sus propiedades antiinflamatorias, la capacidad de modular la respuesta inmune y aumentar la síntesis y sensibilidad de vasopresores endógenos. Además, actúa como cofactor enzimático, bacteriostático y antitrombótico⁵⁻⁹.

Altas dosis de vitamina C pueden derivar en fallo renal debido a su conversión a oxalato y acumulación en el riñón. La tiamina se añade con el objetivo de prevenirlo¹⁰.

La hidrocortisona³ presenta efecto antiinflamatorio, además de potenciar la respuesta inmune, preservar la función endotelial y aumentar la sensibilidad a vasopresores. Se ha observado un efecto sinérgico entre la vitamina C y la hidrocortisona debido a la acción protectora de la vitamina C, evitando la oxidación del glucocorticoide, y a la participación de los glucocorticoides en el transporte de la vitamina C a la célula.

La publicación de Marik *et al.*¹¹ ha demostrado el beneficio de la combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona en el tratamiento de pacientes con shock séptico. Se comparó un grupo control (GC) con un grupo tratamiento (GT) detectándose diferencias estadísticamente significativas en la variable principal del estudio, mortalidad (8,5% GT frente a 40,4% GC), y en las variables secundarias, como duración de la terapia con vasopresores (18,3 horas GT frente a 54,9 horas GC) y aclaramiento de procalcitonina (86,4% GT frente a 33,9% GC). Como conclusión, este estudio demuestra que la combinación es efectiva en la prevención de la disfunción orgánica y reducción de la mortalidad.

En enero de 2019, tras la revisión de este estudio, se decidió la implantación del protocolo con vitamina C, tiamina e hidrocortisona a las dosis empleadas en el estudio Marik en la unidad de Reanimación (REA) del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Esto lleva a los servicios de Farmacia y Anestesia y Reanimación a iniciar un estudio para su valoración tras la implantación. El estudio cuenta con la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real. El objetivo principal de este fue evaluar la efectividad del protocolo en pacientes con shock séptico comparado con un grupo control en un periodo previo mediante la determinación de la supervivencia a los 14 y 28 días. Los objetivos secundarios fueron evaluar si se detectan diferencias tras la implantación del protocolo en estancias, uso de vasopresores y biomarcadores de sepsis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo antes-después realizado en una unidad de pacientes críticos quirúrgicos adultos (seis camas ampliables a diez en caso de necesidad), a cargo de facultativos de Anestesia y Reanimación del Hospital General Universitario de Ciudad Real, hospital terciario.

Entre noviembre 2017 y diciembre 2018 fueron reclutados pacientes mayores de 18 años diagnosticados de shock séptico ingresados en REA, conformando el grupo control (GC). De enero 2019 a mayo 2020 se reclutó a los pacientes en tratamiento con el protocolo (con los mismos criterios de inclusión que en GC), formando el grupo trata-

miento (GT). Los criterios de exclusión fueron: supervivencia menor a dos días tras el diagnóstico de shock séptico y pacientes diagnosticados de COVID-19.

Las dosis usadas en el protocolo son iguales a las usadas en el estudio Marik: vitamina C 1,5 g cada 6 horas durante 4 días, tiamina 200 mg cada 12 horas durante 4 días e hidrocortisona 50 mg cada 6 horas, por vía intravenosa.

Las variables recogidas se clasificaron en: variables demográficas y comorbilidades (sexo, edad, hipertensión arterial, antecedentes respiratorios, cardiológicos, diabetes mellitus, obesidad, paciente oncológico); variables al ingreso (cirugía de tipo oncológica, puntuación escala SOFA, presencia de insuficiencia renal aguda, uso de ventilación mecánica y origen de sepsis); variables analíticas y clínicas durante el ingreso: niveles de procalcitonina (ng/mL) y creatinina (mg/dL) en los días 1 y 4, días de tratamiento con noradrenalina, estancia hospitalaria, estancia en REA y supervivencia a los 14 y 28 días. Se consideró insuficiencia renal aguda una disminución de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min con respecto a la analítica anterior al ingreso. También se recogió en el GC el uso de hidrocortisona y días de tratamiento en la primera semana desde el inicio de tratamiento con noradrenalina.

La información clínica fue obtenida a través de la historia clínica electrónica (Mambrino XXI®) y el programa de prescripción electrónica Athos prisma®.

El análisis estadístico se efectuó aplicando la prueba chi cuadrado de Pearson (χ^2) para variables categóricas y T Student y U de Mann Whitney para cuantitativas según normalidad (evaluación mediante la prueba Shapiro-Wilk) a través del programa estadístico SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes: 44 en GC y 47 en GT. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características entre los grupos (ni en variables demográficas ni comorbilidades). Estas características aparecen representadas en la tabla 1. La mayoría de los pacientes eran hombres (61,4% en GC y 66% en GT) con una edad media de 71,8±9,8 años en GC y 69,9±10,7 años en GT.

No se encuentran diferencias entre grupos en las variables al ingreso excepto en el origen de la sepsis, siendo de origen abdominal en un 84,1% del grupo control frente al 74,5% del GT y de origen urológico en el 2,3% del GC y 21,3% del GT ($\chi^2=9,33$, $p<0,05$, V de Cramer=0,32) (tabla 1).

En relación con el uso de corticoides en el grupo control, el 43,2% de los pacientes (19) recibieron hidrocortisona con una mediana de duración en la primera semana de 5 días (rango intercuartílico, RIC, 3-7).

Las variables de los objetivos principales y secundarios se representan en la tabla 2. La supervivencia a los 14 días fue del 86,4% en GC frente a 80,9% en GT y de 79,5% en GC y 74,5% en GT a los 28 días, sin alcanzarse la significación estadística en ninguna de las variables ($p>0,05$). Tampoco hubo diferencias en estas variables al restringir el análisis a los 25 pacientes del GC que no fueron tratados con hidrocortisona (tabla 3).

La disminución de la creatinina entre los días 1 y 4 presentó una mediana de -0,04 (RIC -0,24;0,8) en el GC frente a -0,3 del GT (RIC -0,079;-0,03) ($p<0,05$).

Los valores de procalcitonina descendieron en el 27,3% de los pacientes del GC frente al 91,5% del GT ($\chi^2=9,46$, $p<0,05$, $\phi=0,38$).

Tabla 1. Características basales del grupo control y grupo tratamiento

Variable	Grupo control (N=44)	Grupo tratamiento (N=47)	Significación
Sexo N (%)			
Hombres	27 (61,4%)	31 (66%)	p=0,649
Mujeres	17 (38,6%)	16 (34%)	p=0,649
Edad (media ± DE)	71,8 ± 9,8	69,9±10,7	p=0,363
Comorbilidades N (%)			
Hipertensión arterial	28 (63,6%)	25 (53,2%)	p=0,313
Patologías respiratorias	7 (15,9%)	15 (31,9%)	p=0,075
Cardiovasculares	7 (15,9%)	6 (12,8%)	p=0,669
Diabetes mellitus	15 (34,1%)	10 (21,3%)	p=0,171
Obesidad	8 (18,2%)	7 (15,9%)	p=0,673
Paciente oncológico	17 (38,6%)	17 (36,2%)	p=0,808
VARIABLES AL INGRESO			
Cirugía oncológica N (%)	16 (36,4%)	11 (23,4%)	p=0,176
SOFA (media ± DE)	8±3	8±3	p=0,071
Insuficiencia renal aguda N (%)	24 (54,5%)	24 (51,1%)	p=0,740
Uso de ventilación mecánica N (%)	36 (81,8%)	39 (83%)	p=0,884
Origen de la sepsis N (%)			
Origen abdominal	37 (84,1%)	35 (74,5%)	p=0,009
Origen urológico	1 (2,3%)	10 (21,3%)	p=0,009

DE: desviación estándar; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Tabla 2. Resultados de las variables principales y secundarias

VARIABLES	Grupo control N=44	Grupo tratamiento N=47	Significación
VARIABLES PRINCIPALES			
Supervivencia a los 14 días N (%)	38 (86,4%)	38 (80,9%)	p=0,623
Supervivencia a los 28 días N (%)	35(79,5%)	35 (74,5%)	p=0,693
VARIABLES SECUNDARIAS			
Variación de creatinina (mediana y RIC)	-0,04 (-0,24;0,8)	-0,3 (-0,079; -0,03)	p=0,003
Disminución de procalcitonina N (%)	12 (27,3%)	43 (91,5%)	p=0,002
Necesidad de soporte vasoactivo día 2 N (%)	41 (93,2%)	36 (76,6%)	p=0,028
Necesidad de soporte vasoactivo día 3 N (%)	33 (75%)	26 (55,3%)	p=0,049
Necesidad de soporte vasoactivo día 4 N (%)	22 (50%)	13 (27,7%)	p=0,034
Estancia en REA. Días: mediana (RIC)	6,5 (4-20)	10 (4-24)	p=0,343
Estancia hospitalaria. Días: mediana (RIC)	27 (18,3-41,8)	33 (11-56)	p=0,598

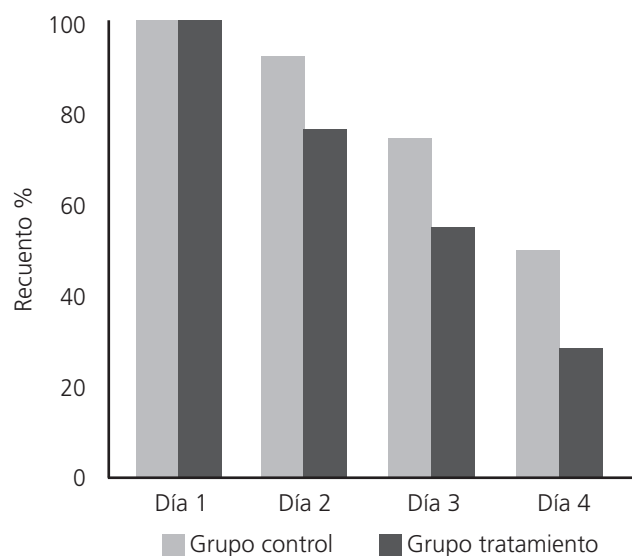
REA: unidad de reanimación; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3. Supervivencia a los 14 y 28 días en el grupo control sin hidrocortisona vs grupo tratamiento

Variable principal N (%)	GC (sin HC) N=25	GT N=47	Significación
Supervivencia a los 14 días	20 (80%)	38 (80,9%)	p=0,931
Supervivencia a los 28 días	20 (80%)	35 (74,5%)	p=0,599

GC: grupo control; HC: hidrocortisona; GT: grupo tratamiento.

Figura 1. Necesidad de vasopresores en los días 1, 2, 3 y 4 en el grupo control vs grupo tratamiento



La necesidad de soporte vasoactivo con noradrenalina fue del 93% GC vs 76,6% GT en el día 2 ($\chi^2=4,8$, $p<0,05$, $\phi=0,23$); 75% GC vs 55% GT en el día 3 ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$, $\phi=0,21$); 50% GC vs 28% GT en el día 4 ($\chi^2=4,5$, $p<0,05$, $\phi=0,22$) (figura 1).

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de estancias en el hospital, con una mediana de 6,5 días (RIC 4-20) en GC y 10 días (RIC 4-24) en GT, ni en la REA, con una mediana de 27 días (RIC 18,3-41,8) en GC y 33 días (RIC 11-56) en GT ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

Se trata de una población añosa y con mucha comorbilidad. Es importante señalar que todos los pacientes son post-quirúrgicos con diagnóstico de shock séptico. En el entorno post-quirúrgico se genera una respuesta inflamatoria exagerada con un aumento de la liberación de citoquinas. Por tanto, aumenta el estrés oxidativo y la vulnerabilidad de los pacientes a la sepsis¹².

En este estudio partimos de dos grupos comparables exceptuando el origen de la sepsis: abdominal o urológico en la mayoría de los pacientes. Existe evidencia de la menor mortalidad en sepsis de origen urológico^{13,14}, presente en mayor proporción del GT. Por otra parte, se trata de un escenario distinto al de otros ensayos realizados, donde la mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados de neumonía^{11,15,16}.

Nuestro estudio muestra que la utilización del protocolo se relaciona con una recuperación del shock séptico más rápida, ya que se obtienen beneficios en cuanto a la disminución de vasopresores y reducción de procalcitonina en los cuatro primeros días, pero con un efecto neutro en mortalidad y estancia.

La disminución del uso de vasopresores con el uso del protocolo coincide con la evidencia existente sobre el beneficio de la vitamina C en el paciente post-quirúrgico. Se ha demostrado que altas dosis de vitamina C reducen la dosis y duración de la terapia con vasopresores, además de la mortalidad⁵. Esto es producido por la acción de la vitamina C como cofactor enzimático. Además de participar en la sín-

tesis de catecolaminas, la vitamina C también es necesaria en la producción de vasopresina, la cual se reduce bruscamente en shock séptico¹². Debido a esto, la vitamina C participa en el control de la hipotensión generada en el shock séptico.

No se han reproducido los resultados obtenidos por Marik en su estudio en cuanto a supervivencia. Es importante mencionar las diferencias encontradas entre el tipo de pacientes de nuestro estudio y el de referencia: origen de la sepsis, distintas poblaciones con mortalidad basal diferente, uso de corticoides en el grupo control... entre otros. Además, se debe destacar que el número de pacientes reclutados en nuestro estudio no tiene la potencia estadística suficiente para detectar cambios en la mortalidad o supervivencia. El tamaño de la muestra adecuado, para un nivel de confianza del 95%, con un poder estadístico del 90% y esperar una disminución de mortalidad de al menos el 20% (en el estudio Marik la reducción fue del 31,9%), sería de 73 pacientes en cada grupo.

Esta ineffectividad en relación con la supervivencia coincide con los resultados de varios ensayos clínicos^{15,17-19}. En VITAMINS²⁰, la variable primaria fue la duración de tiempo de uso de vasopresores en los primeros siete días (122,1 horas GT y 125,6 horas en GC, $p=0,83$). Entre las variables secundarias destaca la mortalidad a los 90 días (28,6% en GT frente a 24,5% del grupo control). Por tanto, este ensayo concluye que el tratamiento con el protocolo no lleva a una resolución más rápida del shock séptico. Debemos resaltar que en este ensayo el grupo control fue tratado con hidrocortisona. En nuestro estudio solo una parte del grupo control recibió el corticoide. En el ensayo HYPRESS²¹ se concluyó que el uso de hidrocortisona en pacientes con sepsis severa (no shock séptico) no reducía el riesgo de desarrollar shock séptico en 14 días. Aunque en nuestro estudio se demostraron resultados similares en el análisis post-hoc de los pacientes del grupo control que no recibieron hidrocortisona, el tratamiento con corticoides en el grupo control debería ser un factor a controlar en posibles investigaciones para poder clarificar su importancia en pacientes con shock séptico.

En el ensayo CITRIS-ALI¹⁶ no se mostraron diferencias en disfunción orgánica ni en los marcadores de infección pero sí se detectó un descenso de la mortalidad (variable secundaria). Sin embargo, los pacientes fueron tratados con una dosis superior de vitamina C (50 mg/kg cada 6 horas) y el proceso de sepsis de origen pulmonar estaba muy agudizado.

En el ensayo VICTAS¹⁵ no hay un incremento significativo en los días sin vasopresores y sin ventilación en el GT, aunque el estudio se terminó antes de lo planificado. Tanto en el ensayo VITAMINS como VICTAS existen dudas sobre si el inicio del tratamiento fue tardío. Por tanto, se debería estudiar si disminuir el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento mejoraría los resultados.

En relación a la seguridad, no se objetivó toxicidad renal ligada al uso del protocolo. Por el contrario, se observa una mejora discreta de los valores de creatinina, probablemente en relación también con una recuperación más rápida del grupo de tratamiento. Se han descrito casos de nefropatía debida a la acumulación de oxalato en el riñón, a dosis de 10g/día de vitamina C^{12,22}. En nuestro caso, además de no alcanzarse esa dosis, la vitamina C es combinada con tia-

mina⁸. Por tanto, en base a estos resultados, se puede afirmar que se trata de una terapia segura.

Las limitaciones encontradas se deben a tratarse de un estudio unicéntrico y retrospectivo. Además, los dos grupos de pacientes son recogidos en diferentes periodos por lo que puede haber variaciones en el manejo analítico y terapéutico. Por ejemplo, el método de cuantificación de la procalcitonina en nuestro hospital ha sido modificado entre los dos periodos de reclutamiento. Obtuvimos así una variable cuantitativa discreta en el GC, mientras que en el GT y en la actualidad se trata de una variable continua. Por ello, fue necesario crear una nueva variable cualitativa de descenso de procalcitonina, sin ser posible cuantificar la variación de procalcitonina en ambos grupos.

Otra limitación encontrada fue no disponer de los niveles basales de vitamina C, ya que en estudios previos se ha demostrado que en la mayoría de pacientes sépticos existe déficit^{9,23}. Sería interesante disponer de este dato para poder establecer si existe relación con la efectividad del protocolo.

Como conclusión, los datos de nuestro estudio muestran que no hay beneficio en supervivencia a los 14 y 28 días. Se detecta un beneficio discreto del uso del protocolo en pacientes con shock séptico (menor necesidad de soporte vasoactivo en los cuatro primeros días y mejora de creatinina y procalcitonina en el cuarto día). Sin embargo, son necesarios estudios de mayor reclutamiento con un diseño prospectivo randomizado para asegurar el beneficio real y/o dosis óptimas.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sepsis alliance. [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.sepsis.org/espanol/>. [Último acceso 15 junio 2020].
2. Nuevas definiciones de sepsis y shock séptico. [Online]; 2020. Disponible en: <http://ubicuasemes.org/?p=496>. [Último acceso 15 junio 2020].
3. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Critical Care*. 2018; 22:283.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3).
5. Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(2).
6. Sven-Olaf K, Meissner K, Mayes L.M., Barstels, K. Vitamin C in sepsis. *Cardiovascular anesthesia*. 2018;31(1)55-60.

7. J, Li. Evidence is stronger than you think: A meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Critical Care*. 2018;22:258.
8. Marik PE. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid. Nutrients*. 2018;10(1762):1-15.
9. Torres-Valdez S, Ramírez-Campaña J, Vázquez-Rodríguez JG, López A, Soto-Acevedo F, López-Morales CM. Impact of management of vitamin C in the prognosis of patients with septic shock and severe sepsis. *Rev Esp Méd Quir*. 2017; 22.
10. Mitchell AB, Ryan TE, Gillion AR, Wells LD, Muthiah P. Vitamin C and Thiamine for Sepsis and Septic Shock. *Am J Med*. 2019.
11. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238.
12. Anand T, Roller LK, Jurkovich GJ. Vitamin C in surgical sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6).
13. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008; 12(6).
14. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Asociación entre el sitio de infección y la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis atendidos en urgencias de hospitales de tercer nivel en Medellín, Colombia. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2019;31(1).
15. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. VICTAS Investigators. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(8).
16. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13).
17. Kalil AC. Lack of Benefit of High-Dose Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Combination for Patients With Sepsis. *JAMA*. 2020;323(5).
18. Hager D, Hooper MH, Bernard GR, Busse LW, Wesley Ely A. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blind, adaptive simple size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*. 2019;20(197).
19. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, Gong J, Doshi PB, Grossestreuer AV, et al. ACTS Clinical Trial Investigators. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(7).
20. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020.
21. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(17).
22. Vitamin C Fact Sheet for Health Professionals 2018. [Online]; 2018. Disponible en: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>. [Último acceso 1 abril 2021].
23. Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(1).



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



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject® permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro.¹⁻³

CSL Vifor



Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 hospitalised patients through the minimum basic data set

OTERINO-MOREIRA I¹, SANZ MÁRQUEZ S¹, ZHAN ZHOU E¹, MARTÍNEZ SIMÓN JJ¹, MORALES CATALÁN MC², LORENZO MARTÍNEZ S², PÉREZ ENCINAS M¹

1 Pharmacy Department. 2 Quality and Management Department. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid (Spain)

Fecha de recepción: 03/08/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200011>

SUMMARY

Background: At the beginning of the COVID-19 pandemic many drugs were used with an uncertain benefit/risk profile that needed to be evaluated. The goal of this study was to analyse the incidence of adverse drug reactions (ADRs) and describe the drugs used in COVID-19 hospitalised patients at the beginning of the COVID-19 pandemic through the minimum basic data set (MBDS).

Methods: Retrospective observational study that included hospitalised patients with COVID-19 at our centre between March and May 2020 who had ADRs coded in discharge/death medical reports according to the International Classification of Diseases (ICD-10). Those patients with ADRs ascribed to COVID therapy were selected and the causal relationship was evaluated using the Naranjo algorithm. Descriptive statistical analysis was used.

Results: We identified 141 ADRs in 110 cases of hospitalisation due to COVID-19 that entailed an incidence of 9.66% (141/1459), CI95% 8.25-11.29. From the ADRs analysed, 60.3% (85/141)

were ascribed to COVID therapy. Lopinavir/ritonavir represented 38.8% (33/85) of ADRs, glucocorticoids 23.5% (20/85) and hydroxychloroquine 9.4% (8/85).

Out of the ADRs, 31.8% (27/85) were gastrointestinal disorders (probable lopinavir/ritonavir), 27.0% (23/85) blood glucose disorders (probable glucocorticoid) and 17.6% (15/85) hypertransaminasaemia (probable azithromycin, possible lopinavir/ritonavir, possible hydroxychloroquine, possible interferon).

Regarding intensity, 64.7% (55/85) were mild cases, 29.4% (25/85) moderate and 5.9% (5/85) severe. The percentage of ADRs that did not require intervention were 24.7% (21/85), 32.9% (28/85) required pharmacological treatment, 40.0% (34/85) suspension of the drug, 1.2% (1/85) close monitoring and 1.2% (1/85) dose reduction.

Conclusions: The incidence of ADR in COVID population that required admission at the beginning of the pandemic seems to be higher than in the general population. The MBDS proves to be a useful tool to trace ADRs.

Key words: Minimum basic data set (MBDS), adverse drug reaction (ADR), COVID-19 therapy, Naranjo algorithm, causality relationship.

Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados por COVID-19 a través del conjunto mínimo básico de datos

RESUMEN

Introducción: La llegada de la pandemia de COVID-19 supuso la utilización de muchos fármacos con un perfil de riesgo/beneficio incierto que debe ser evaluado. El objetivo de este estudio fue analizar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y describir los medicamentos utilizados en pacientes hospitalizados por COVID-19 al comienzo de la pandemia a través del conjunto mínimo básico de datos (CMBD).

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes hospitalizados por COVID-19 en nuestro centro entre marzo y mayo de 2020 que presentaban RAM codificadas en los informes médicos de alta/exitus según la Clasificación

Internacional de Enfermedades (CIE-10). Se seleccionaron los pacientes con RAM atribuidas a la terapia COVID-19 y se evaluó la relación causal mediante el algoritmo de Naranjo. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Identificamos 141 RAM en 110 casos de hospitalización por COVID-19 lo que supone una incidencia del 9,66% (141/1459), IC95% 8,25-11,29. De las RAM analizadas el 60,3% (85/141) se atribuyeron a la terapia COVID. Lopinavir/ritonavir representó el 38,8% (33/85) de las RAM, los glucocorticoides el 23,5% (20/85) y la hidroxycloquina el 9,4% (8/85).

De todas las RAM, el 31,8% (27/85) fueron

trastornos gastrointestinales (probable lopinavir /ritonavir), el 27,0% (23/85) trastornos de la glucemia (probable glucocorticoide) y el 17,6% (15/85) hipertransaminasemia (probable azitromicina, posible lopinavir /ritonavir, posible hidroxycloquina, posible interferón).

En cuanto a la intensidad, el 64,7% (55/85) de las RAM fueron casos leves, el 29,4% (25/85) moderados y el 5,9% (5/85) graves. El porcentaje de RAM que no requirió intervención fue 24,7% (21/85), 32,9% (28/85) requirió tratamiento farmacológico, 40,0% (34/85) suspensión del fármaco, 1,2% (1/85) seguimiento estrecho y 1,2% (1/85) reducción de dosis.

Conclusiones: La incidencia de RAM en la población con COVID-19 que requirió ingreso al inicio de la pandemia parece ser mayor que en la población general. El CMBD demuestra ser una herramienta útil para rastrear RAM.

Palabras clave: Conjunto mínimo básico de datos (CMBD), reacción adversa a medicamento (RAM), terapia COVID-19, algoritmo de Naranjo, relación de causalidad.

INTRODUCTION

After the identification in China of a new type of virus from the family *Coronaviridae* causative of pneumonia in humans, the World Health Organization (WHO) declared a global pandemic on the 11th of March 2020. As of 15 January 2020, more than 90 million cases were reported worldwide¹. As of 15 February 2020, the WHO had already declared the COVID-19 infodemic, warning of the excess of information that was being spread^{2,3}. The current lack of therapeutics and the emergency to find a therapy before the thousands of cases of severe pneumonia, contributed to the spreading of data that included sensational and distorted information about the drugs; which could have resulted in an inappropriate and, as such, dangerous use⁴.

In an attempt to minimise the potential risks resulting from this behaviour, scientific societies and regulatory agencies quickly reviewed any previous evidence available to ensure a secure and effective drug therapy against the emergent disease^{3,4}. In this sense, the choice of potential treatment was based on biological plausibility because of the lack of solid clinical trials as backup.

The symptoms of COVID-19 patients differ from those that use these drugs within the approved indications; which may affect the profile of adverse effects⁵. Therefore, drugs were used with an uncertain benefit/risk profile that needs to be evaluated.

The measure of the risk linked to hospital care is a matter of utmost importance for the health system both in its health dimension as in the economic, legal, social and media dimensions⁶. Adverse drug reactions (ADRs) are considered to be one of the primary causes of morbidity, mortality and increase in costs^{7,8}. It has been estimated that they cause 5-10% of hospital admissions and they are present in 10-20% of hospitalised patients, which increases their average stay.

In the Spanish national study of adverse events (ENEAS), from 2005, linked to hospitalisation, ADRs were the most frequent cause as they represented 37.4% out of the total of adverse events (AEs) detected. The authors concluded that the knowledge and sensitisation among professionals will help prevent what is easily preventable^{6,9}.

Mena *et al.* described that 4 out of 10 patients who died due to COVID-19 in a Spanish hospital suffered an AE associated with healthcare; ADRs being the primary cause of AEs (23.8%). The authors highlight the need to carry out a close surveillance of possible ADRs which derive from drugs administered without a clear evidence of effectiveness against the infection and in relation to a disease with a still uncertain treatment¹⁰.

The reports issued by the Spanish Pharmacovigilance System (SEFV-H) regarding ADRs of treatments used to treat infection by SARS-CoV-2, and published by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), analyse the suspected ADRs that health professionals or citizens reported through the spontaneous reporting system (SRS). However, in the reports of the SEFV-H, the causality relationship between the suspected drug and the reported ADR is not evaluated. Therefore, there is no certainty that the suspected drug caused the adverse effect⁵.

The minimum basic data set (MBDS) is the largest administrative database maintained in Spain with standardised clinical data of hospitalised patients, as well as the main source of information on treated morbidity. It contains, for each hospitalisation, information about the patient's demo-

graphics, coding of the main diagnosis, up to 19 secondary diagnoses, and 22 procedures—according to the International Classification of Diseases, tenth revision (ICD-10—, as well as the reasons for discharge, severity, and costs, among others. While the main diagnosis refers to that which lead to hospital admission, secondary diagnoses are diseases that coexist at the time of admission, or which develop during hospital stay, and influence the duration or treatment. The secondary diagnoses include the ADRs, which are defined as the disorders and/or damages caused when the drugs are used appropriately^{11,12}. Therefore, the systemic analysis of the MBDS can be used to calculate the impact of the ADRs in the hospital setting¹³.

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) in COVID-19 patients has not been evaluated in depth yet, but the findings of the observational studies suggest a high frequency in this population¹⁴. Mena *et al.* assessed the adverse events related to healthcare in patients infected with SARS-CoV-2 who died in a Spanish hospital and discovered that 23.8% of the patients suffered ADRs, therefore becoming the primary cause of adverse events.

The objective of this study was to analyse the incidence of adverse drug reactions (ADRs) and to describe the drug involved in COVID-19 hospitalised patients at the beginning of the pandemic, based on the hospital discharge data provided by the MBDS.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective observational study was designed to analyse the safety profile of the COVID-19 therapy available on the basis of the different treatment protocols that the regulatory agencies made accessible during the first wave of the pandemic.

The study included all the hospitalised patients in our centre between March and May 2020 diagnosed with COVID-19 who had an ADR coded in their discharge/death letter, according to the data from the MBDS hospital discharge registry. Subsequently, the ADRs ascribed to COVID-19 therapy were selected, whilst those caused by the drugs assigned to the treatment of other concomitant diseases were excluded. The suspected drug was identified on the basis of the initial product information, especially the data sheet. The causality relationship between the suspected drug and the ADR was evaluated with the Naranjo algorithm (NA).

The variables collected were those corresponding to the demographics, admission, discharge, diagnosis during the hospitalisation process, seriousness of the ADR (mild: discomfort that does not alter normal daily activities; moderate: enough discomfort to reduce or affect normal daily activities; severe: disability to execute normal daily activities), and handling of the ADR.

In the MBDS, the ICD-10 code selected in our study as the primary diagnosis was B97.2, which describes coronavirus as the cause of the disease and as secondary diagnosis we selected the codes T36-T50 which describe ADRs^{11,13,15,16}.

A univariate descriptive statistical analysis was carried out using the statistical programme SPSS version 22 of all the clinical and analytic variables studied. These are presented in absolute and relative frequencies for qualitative variables, whereas quantitative variables are presented using the primary measures of central tendency and dispersion.

RESULTS

During the study period, 141 ADRs in 110 discharges with COVID-19 diagnosis were reported (105 patients). The total number of COVID-19 patients discharged during that same period was 1459; as such, the incidence of ADRs associated with the COVID-19 population that required hospital admission was estimated to be 9.66% (141/1459), CI95% 8.25-11.29.

The general description of the study population is provided in detail in table 1. The male population represented 56.2% (59/105) and the median age was 72 years (IQR 62-79). The internal medicine service took on 70.0% (77/110) of the admissions and 74.5% (82/110) were discharged home. From those discharged, 16.4% (18/110) were due to death and 9.1% (10/110) were transferred to another hospital for medium to long stay. The median stay was 11.5 days (IQR 8.75-20.25). The median of different drugs was 16.5 (IQR 11-21) and the median duration of the ADR suspected drug was 4 days (IQR 7-11). The distribution of the secondary diagnosis variables (ADR) together with the official coding of the MBDS and its meaning¹⁵ are shown in table 2.

On the basis of table 2, out of all the ADRs reported (141), 60.3% (85/141) were ascribed to COVID therapy. The other patients included in the study (39/105) exhibited one or several ADRs during hospitalisation for COVID-19 but these were not necessarily caused by COVID therapy; as such, they were excluded in the subsequent analysis. According to this, the incidence of ADRs related to COVID therapy was 5.82% (85/1459), CI95% 4.74-7.15.

Lopinavir/ritonavir was associated with 38.8% (33/85) of the total of ADRs, followed by glucocorticoids with 23.5% (20/85) and hydroxychloroquine with 9.4% (8/85). To a lesser extent, beta interferon, heparin, insulin, contrasts, penicillin, tocilizumab, and codeine were also associated with ADRs (table 3).

Table 4 shows the global classification of the ADRs detected together with the frequency calculated in the sample, the suspected drug, the median score in the Naranjo

algorithm, and the causality relationship. Gastrointestinal alterations represented 31.8% (27/85) of all the ADRs analysed, followed by 27.0% (23/85) of alterations of blood sugar levels, and 17.6% (15/85) hypertransaminasaemia.

The intensity of the ADRs was mild in 64.7% (55/85) of the cases, moderate in 29.4% (25/85), and severe in 5.9% (5/85) of the cases. The percentage of ADRs which did not require intervention was 24.7% (21/85), 40% (34/85) required suspension of the drug, 32.9% (28/85) required drug therapy, 1.2% (1/85) close monitoring, and 1.2% (1/85) dose reduction. The detailed analysis by drug and ADR is shown in table 5.

DISCUSSION

We would like to highlight that the incidence rate of ADRs of any kind (9.66%) in COVID-19 hospitalised patients, as well as that associated exclusively with COVID-19 therapy (5.83%) in hospitalised patients, is higher than that reported in Spanish studies using a similar methodology (MBDS) for the general population: 0.89%¹³, 2.20%¹⁷, 2.15%¹⁸, and 5.5% for patients admitted to the internal medicine service of the hospitals of the Spanish National Health System¹⁹.

Few studies have reported incidence data in real life of ADRs associated with the COVID population. Most of the observational studies in the literature are based on the analysis of ADRs based on spontaneous reporting systems (SRS). The under-reporting, estimated to be 95-99%²⁰⁻²², and the absence of a denominator related to the exposure to the drug, do not allow the SRS to estimate the incidence rate^{13,23}. Only one study carried out in China between January-February 2020 using the China Hospital Pharmacovigilance System demonstrated an incidence of ADRs of 37.8%¹⁴ in the COVID population that took umifenovir, lopinavir/ritonavir, or chloroquine; however, it can hardly be compared due to the different therapies included in the analysis. These researchers identified gastrointestinal reactions, liver damage, anathema, and hyperlipidaemia with an incidence of 23.0%, 13.8%, 4.15%, and 1.38% respectively¹⁴.

Table 1. General description of the study population

Men, no. (%)	59 (56.2%)
Women, no. (%)	46 (43.8%)
Age, median (IQR)	72 years (62-79)
Discharge circumstances, no. (%)	
Discharged home	82 (74.5%)
Death	18 (16.4%)
Transfer to another hospital (medium to long stay)	10 (9.1%).
Discharge service, no. (%)	
Internal medicine	77 (70.0%)
Haematology	8 (7.3%)
Oncology	6 (5.4%)
Others	19 (17.3%)
Hospital stay, median (IQR)	11.5 days (8.75-20.25)

IQR: interquartile range.

Table 2. Distribution of the 'secondary diagnosis' variable

Code ICD-10	No.	Drug associated with the ADR	Suspected relationship with COVID therapy?
T36	5	Systemic antibiotics	5/5
T37	43	Systemic anti-infectives and antiparasitics	43/43
T38	25	Hormones and their synthetic substitutes and antagonists	23/25
T39	3	Non-opioid analgesics, antipyretics and antirheumatics	0/3
T40	3	Narcotics and psychodysleptics [hallucinogens]	1/3
T41	1	Anaesthetics and therapeutic gases	0/1
T42	1	Antiepileptic, sedative-hypnotic and antiparkinsonism drugs	0/1
T43	2	Psychotropic drugs	0/2
T45	29	Primarily systemic and haematological agents	3/29
T46	4	Primarily affecting the cardiovascular system	0/4
T50	25	Diuretics and other unspecified drugs, drugs and biological substances*	10 /25

ICD-10: International Classification of Diseases, tenth revision. *When analysing the drug classified as non-specific, the following were identified: iodine-based contrasts (n=3), azithromycin (n=3), beta interferon (n=2), and hydroxychloroquine (n=2).

Table 3. Relationship between the suspected anti-COVID drugs and the associated ADR

Suspected drug	ADR classification	No. (%)
Lopinavir/ritonavir	Gastrointestinal alterations	26
	Metabolic alterations	4
	Hypertransaminasaemia	3
	Total	33 (38.8%)
Glucocorticoid	Hyperglycaemia	20 (23.5%)
Hydroxychloroquine	Extension of QT interval	4
	Hypertransaminasaemia	3
	Dermal disorders	1
	Total	8 (9.4%)
Azithromycin	Hypertransaminasaemia	6 (7.0%)
Beta interferon	Hypertransaminasaemia	3
	Dermal disorders	1
	Fever	1
	Total	5 (5.9%)
Heparin Insulin	Haemorrhage	3 (3.5%)
	Hyperglycaemia	3 (3.5%)
Contrasts	Dermal disorders	1
	Renal failure	2
	Total	3 (3.5%)
Penicillin	Dermal disorders	2 (2.4%)
Tocilizumab	Neutropenia	1 (1.2%)
Codeine	Constipation	1 (1.2%)

Note: gastrointestinal alterations include diarrhoea, indigestion, nausea, and vomiting; metabolic alterations include hypertriglyceridemia and hypokalemia; dermal disorders include skin rash and toxicoderma.

Table 4. Classification COVID therapy ADRs, estimated frequency, suspected drug, and causality relationship according to the Naranjo algorithm

ADR	No. (%)	Suspected drug	No.	NA median (Min-Max)	Causal relationship
Gastrointestinal alterations	27 (31.8%)	Lopinavir/ritonavir Codeine	26 1	6 (3-7) 6 (6-6)	Probable Probable
Alterations of blood sugar levels	23 (27.0%)	Glucocorticoid Insulin	20 3	5 (3-7) 6 (6-6)	Probable Probable
Hypertransaminaemia	15 (17.6%)	Azithromycin Lopinavir/Ritonavir Hydroxychloroquine Beta interferon	6 3 3 3	5 (3-5) 4 (4-4) 3 (3-5) 3 (3-3)	Probable Possible Possible Possible
Dermal disorders	5 (5.9%)	Hydroxychloroquine Beta interferon Penicillin Contrasts	1 1 2 1	6 (6-6) 6 (6-6) 6 (6-6) 6 (6-6)	Probable Probable Probable Probable
Haematologic disorders	4 (4.7%)	Heparin Tocilizumab	3 1	9 (8-9) 6 (6-6)	Defined Probable
Cardiac disorders	4 (4.7%)	Hydroxychloroquine	4	4 (3-4)	Possible
Metabolic alterations	4 (4.7%)	Lopinavir/ritonavir	4	6 (3-6)	Probable
Renal failure	2 (2.4%)	Contrasts	2	3 (3-3)	Possible
Fever	1 (1.2%)	Beta interferon	1	6 (6-6)	Probable

NA: Naranjo algorithm.

In our study, we used the MBDS system to assess the safety issues of the COVID-19 therapy drugs for the first time. Several authors have defined the advantages of using the MBDS with pharmacovigilance purposes: it allows the identification of non-reported adverse events to the national pharmacovigilance centre –which can partly solve the insufficient reporting problem– and the study has a lower bias probability due to the effect in the measure of the results, owing to the research question, than studies based on the collection of primary data^{13,17,18,24,25}; reflecting, in a better way, the ADRs for COVID-19 patients in the real world.

Our study demonstrated that ADRs in COVID-19 patients were mainly characterised by gastrointestinal alterations due to lopinavir/ritonavir, alterations of blood sugar levels due to corticosteroids, and hypertransaminaemia due to azithromycin, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, and beta interferon.

As in the study of Sun *et al.*, lopinavir/ritonavir was the drug that caused the highest number of ADRs¹⁴. These are ADRs that had already been described as frequent or very frequent in lopinavir/ritonavir clinical trials for its approved indications²⁶ and our data correlates with the report of the SEFV-H regarding the suspected ADRs in treatments used for COVID-19 therapy, this reflects the gastrointestinal disorders as the most frequently reported as suspected ADRs due to lopinavir/ritonavir (47.0%)⁵.

A total of 45% of steroid-induced hyperglycaemias went from moderate to severe and in 90% of the cases a corrective insulin regimen was needed, which in turn was related to some cases of hypoglycaemia. The incidence of these ADRs –described in the data sheet of both drugs as frequent^{27,28}– did not correlate with the report of suspected ADRs

to drugs used for COVID-19 by the SEFV-H, in which the metabolic disorders represented only 7.14% of the ADRs for this group, probably due to under-reporting, since they are adverse effects widely known by health professionals and are easy to handle⁵. In accordance with our results, in a national study based on data from the MBDS, for patients admitted to the medicine service, steroids were the most frequently implicated group with ADRs (18.05% out of the total of ADRs) because of their effects on glucose metabolism¹⁹.

Cardiomyopathy, abnormal liver function, and antherma/pruritus are described in the data sheet of hydroxychloroquine as associated with a rare, very rare, and frequent frequency respectively²⁹. This data from clinical trials in its approved indications is not in line with the COVID population of our study nor with the report of the SEFV-H in which the hepatobiliary disorders have been the most frequently reported for the hydroxychloroquine therapy (36%), followed by the gastrointestinal (26%), cardiac (18%) and dermatological disorders (10%)⁵. In the study of Sun *et al.*, the incidence of adverse effects due to chloroquine associated with COVID patients was 13.5% (9.4% in our sample for hydroxychloroquine), mainly exhibited as gastrointestinal alterations and liver damage (80.0% with possible causal relationship), also holding the third position in incidence after lopinavir/ritonavir and umifenovir¹⁴. Furthermore, in the study of Crescioli *et al.*, that evaluated ADRs associated with COVID-19 therapy reported in an Italian hospital, 19 out of the 23 patients exhibited an extension of the QT interval, which was associated with the combination of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, and darunavir/cobicistat³⁰. The aforementioned study is probably subject to a high selection bias towards the most severe ADRs.

Table 5. Description of the seriousness of the ADR and type of intervention needed

Suspected drug	ADR classification	Intensity (no.)			Intervention (no.)				
		M	MO	S	NI	CM	DR	DS	DT
Lopinavir/ritonavir	Gastrointestinal alterations	19	6	1	5	0	0	14	7
	Metabolic alterations	3	1	0	1	0	0	0	3
	Hypertransaminasaemia	1	2	0	1	0	0	2	0
	Total	23/33	9/33	1/33	7/33	0	0	16/33	10/33
Glucocorticoid	Hyperglycaemia	11/20	7/20	2/20	2/20	0	0	0	18/20
Hydroxychloroquine	Extension of QT interval	0	4	0	0	0	0	4	0
	Hypertransaminasaemia	3	0	0	3	0	0	0	0
	Dermal disorders	0	1	0	0	0	0	1	0
	Total	3/8	5/8	0	3/8	0	0	5/8	0
Azithromycin	Hypertransaminasaemia	6/6	0	0	6/6	0	0	0	0
Beta interferon	Hypertransaminasaemia	3	0	0	2	0	0	1	0
	Dermal disorders	0	1	0	0	0	0	1	0
	Fever	1	0	0	0	0	0	1	0
	Total	4/5	1/5	0	2/5	0	0	3/5	0
Heparin	Haemorrhage	1/3	1/3	1/3	0	0	1/3	1/3	1/3
Insulin	Hyperglycaemia	3/3	0	0	1/3	0	0	2/3	0
Iodine-based contrasts	Dermal disorders	0	1	0	0	0	0	1	0
	Renal failure	0	1	1	0	0	0	0	2
	Total	0	2/3	1/3	0	0	0	1/3	2/3
Penicillin	Dermal disorders	2/2	0	0	0	0	0	0	2/2
Tocilizumab	Neutropenia	1/1	0	0	0	1/1	0	0	0
Codeine	Constipation	1/1	0	0	0	0	0	0	1/1

M: minor; MO: moderate; S: severe; NI: no intervention; CM: close monitoring; DR: dose reduction; DS: drug suspension; DT: drug therapy.

The ADRs identified for beta interferon were also already described³¹. According to our results, the SEFV-H establishes haepatobiliary disorders as the most frequently reported (69%), although general disorders only represented 25.0%⁵. It is probable that general disorder ADRs (headache, fever, flu-like illness) are underestimated, both in the AEMPS report (under-reporting) and in our data from the MBDS (under-registered), as it is a commonly known ADR by clinicians, it can be controlled easily and it is unimportant in the patient's global clinical progress.

We found three cases of induced haemorrhage due to heparin (1/3 required the transfusion of packed red cells). According to the data sheet of enoxaparin, haemorrhage is a frequent ADR³² and SEFV-H reports that blood disorders caused by heparins are the most frequently reported ADRs for this group (52%)⁵.

In relation to the iodine-based contrast media administered intravascularly, dermal toxicity is a well-known and described acute ADR in the literature³³⁻³⁵. The studies on the deterioration of the renal function are contradictory as they have become very contaminated by biases and combinations³⁴. This last point is reflected in our results which cast a possible causality relationship (only 3 points in the NA, as the patients were also taking other nephrotoxic drugs, as such, reducing causality).

Neutropenia associated with the administration of tocilizumab is a frequent ADR that can be severe³⁶. In the report of the SEFV-H, the haematologic disorders represented 33% of the reports of suspected ADRs by tocilizumab⁵. At our hospital, tocilizumab was saved for those patients in severe conditions and with a progressive increase of acute-phase reactants. Therefore, as opposed to the other drugs included in our study, it has not been administered to the entire sample, which could affect the low profile of detected ADRs.

Hypertransaminasaemia, caused by azithromycin, and dermal disorders, caused by amoxicillin/clavulanic, are described as rare or uncommon in authorised clinical trials^{37,38}. Additionally, constipation due to codeine, of unknown frequency³⁹, mild, and easy to handle is clearly under-registered in our sample.

Out of all the drugs analysed, as of the date of publication of this paper only one is allowed to be recommended with a high degree of evidence, that regarding the administration of glucocorticoids in hospitalised patients who need oxygen, azithromycin jointly with penicillin for suspected bacterial superinfection and anticoagulation with heparin^{5,40-44}. The administration of tocilizumab in patients with high markers of systemic inflammation is a suggestion with a low evidential assurance⁴⁵.

In the report of suspected ADRs due to COVID-19 therapy by the SEFV-H, 72% of the suspected ADRs were considered severe⁵. This has not been confirmed in our study in which we only found that 7.1% were severe. This discrepancy could be due to the mentioned information bias for the SRS, from which the SEFV-H feeds on, when identifying that, although also affected, the under-reporting is lower in more severe and rare adverse effects²², which tends to underestimate the milder and more frequent ADRs.

We do not have information on remdesivir given that it was not available during our study period. Anakinra, sarilumab, siltuximab, ruxolitinib, or baricitinib are drugs that have been used for COVID-19 but, currently, their use is only recommended in randomised clinical trials that allow us to create evidence⁴³.

According to the literature, a high percentage of ADRs (57.20% to 62.3%) detected by the retrospective analysis of the MBDS are preventable^{17,18}. Our study identifies potential unknown risks or risks with changes in the way already identified adverse effects appear, that allow us to take the appropriate preventative actions to encourage the safe use of drugs. It also establishes a methodological basis for complementary pharmacovigilance studies from those deriving from declarative registers that will be useful for notifying ADRs to the national surveillance system that, if not, would not be reported. Nevertheless, certain limitations and biases must be mentioned.

Firstly, the results included in the current findings may underestimate the incidence of ADRs due to the lack of control in the register of adverse events (under-register)²⁴. It seems there is a tendency to register the more severe and marked adverse events to the detriment of those that are more mild, frequent, and easy to handle¹³. Another limitation of these types of studies is the possibility that coding errors are made, sometimes attributable to the variability in the codes, with reported error rates of >22%¹³.

The incidence of ADRs in the COVID population suggests that it is higher than the average and, although most went from mild-to-moderate, more than 75% required medical intervention. The review of the MBDS is a useful and easy to access method to identify a great number of ADRs caused by COVID-19 therapy and provides information about the primary drugs involved, which can be used to implement preventative strategies.

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

BIBLIOGRAPHY

- Center for the Coordination of Health Alerts and Emergencies, editor. [Scientific-technical information: Coronavirus disease, COVID-19]. [Internet]. Madrid: Ministry of Health; 2021 Jan. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>.
- Eysenbach G. How to Fight an Infodemic: The Four Pillars of Infodemic Management. *J Med Internet Res*. 2020 Jun;22(6):e21820. PubMed; PMID 32589589.
- Tangcharoensathien V, Calleja N, Nguyen T, Purnat T, D'Agostino M, Garcia-Saiso S, et al. Framework for Managing the COVID-19 Infodemic: Methods and Results of an Online, Crowdsourced WHO Technical Consultation. *J Med Internet Res*. 2020 Jun;22(6):e19659. PubMed; PMID 32558655.
- Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, et al. The Impact of the COVID-19 "Infodemic" on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2020 Aug;43(8):699-709. PubMed; PMID 32572842.
- Working Group to follow up suspected ADR cases reported in treatments for SARS-CoV-2 infection. [Suspected adverse reactions reported with treatments used in COVID-19. Report No. 9: Data from March 2020 to January

2021]. [Internet]. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 2020 Dic. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acercadel-covid%E2%80%9119/>.

- Aranaz Andrés JM, editor. [National Study on Adverse Effects linked to Hospitalization: ENEAS 2005]. Madrid: Ministry of Health; 2006 Feb. Available from: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/e-epidemiologicos/2005/>.
- Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol*. 2014 Feb;46(1):117-120. PubMed; PMID 24550597.
- Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020 Mar;154(5):178-184. PubMed; PMID 31771857.
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remón C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-García E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (JANAS). *International Journal for Quality in Health Care*. 2009 Dec;21(6):408-414. PubMed; PMID 19841027.
- Mena G, Montané E, Rodríguez M, Beroiz P, López-Núñez JJ, Ballester M. Patient characterization and adverse health care-related events in SARS-CoV-2 infected patients who died in a tertiary hospital. *Med Clin (Barc)*. 2020 Dec; S0025-7753(20)30818-6. PubMed; PMID: 33358536.
- [Royal Decree 69/2015 of February 6, which regulates the Register of Specialized Health Care Activity]. Madrid: BOE, no. 35, (Feb 10, 2015). Available from: <https://www.boe.es/>.
- [Hospitalization Report-Discharge Registry: 2014 Summary Report]. [Internet]. Madrid: Ministry of Health; 2016. Available from: www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm.
- Salmerón-García A, Cabeza Barrera J, Vergara Pavón MJ, Román Márquez E, Cortés de Miguel S, Vallejo-Rodríguez I, et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. *Pharm World Sci* 2010 Jun; 32(3):322-328. PubMed; PMID 20213432.
- Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;108(4):791-797. Pub-Med; PMID 32324898.
- Pastor Sanmillán MD, editor. [Coding Manual: ICD-10-ES Diagnostics 3rd ed]. Madrid: Ministry of Health; 2019 Dic. Available from <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/documentation/documentation.html>.
- [eCIE10ES: Electronic edition CIE10ES Diagnostics. 3rd ed]. [Internet]. Ministry of Health [updated Mar 2020; access Jan 2021]. Available from: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html.
- Sánchez Muñoz LA, Castiella Herrero J, Sanjuán Portugal FJ, Naya Manchado J, Alfaro Alfaro MJ. [Usefulness of MBDS in detection of adverse drug events]. *An Med Interna*. 2007 Mar;24(3):113-119. PubMed; PMID 17590131.
- Corral Baena S, Guerrero Aznar MD, Beltrán García M, Salas Turrens J. [Use of MBDS as a tool for the detection of drug-related adverse events]. *Farm Hosp*. 2004 Aug;28(4):258-265. PubMed; PMID: 15369436.
- Zapatero Gaviria A, Barba R, Ruiz Giardin JM, Emilio Losa García J, Marco Martínez J, Plaza Canteli S, et al. [Adverse drug events in patients hospitalized in internal medicine]. *Rev Clin Esp*. 2010 Jun;210(6):263-269. PubMed; PMID 20434147.
- Rodríguez EM, Staffa JA, Graham DJ. The role of databases in drug postmarketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Sep;10(5):407-410. PubMed; PMID11802586.
- Van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8. PubMed; PMID 16454543.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-96. PubMed; PMID 16689555.
- Trifirò, G., Gini, R., Barone-Adesi, F. et al. The Role of European Healthcare Data-bases for Post-Marketing Drug EffectivJanss, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Saf*. 42, 347-363 (2019). PubMed; PMID: 30269245.
- Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol*. 1996-04;25(2):435-442. PubMed; PMID 9119571.
- Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 200504;58(4):323-337. PubMed; PMID 15862718.
- EMA. European public assessment report (EPAR) for Kaletra: Product information [Internet]. London: EMA; 2009 Sep- [updated 2020 Nov, access 2021 Jan]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra>.

27. AEMPS [Internet]. Label Fortecortín. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 2008 Sep [updated 2017 May, access 2021 Jan]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/>.
28. EMA. European public assessment report (EPAR) for Tresiba: Product information [Internet]. London: EMA; 2013 Feb- [updated 2020 Nov, access 2021 Jan]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/>.
29. AEMPS [Internet]. Label Dolquine. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 2011 Oct [updated 2018 Sep, access 2021 Jan]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html.
30. Crescioli G, Brilli V, Lanzi C, Burgalassi A, Ieri A, et al. Adverse drug reactions in SARS-CoV-2 hospitalised patients: a case-series with a focus on drug-drug interactions. *Intern Emerg Med*. 2020 Dec 23:1-14. PubMed; PMID 33355896.
31. EMA. European public assessment report (EPAR) for Rebif: Product information [Internet]. London: EMA; 2009 Oct- [updated 2021 Jan, access 2021 Jan]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/>.
32. AEMPS [Internet]. Label Clexane. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 1989 Oct [updated 2020 May, access 2021 Jan]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58502/FT_58502.html.
33. Méndez Fernández R, Graña López L, Rodríguez González R. [Adverse reactions to contrast media]. In: Martí-Bonmatí L, Pallardó Calatayud Y, editors. [Contrast media in Radiology]. SERAM Monograph. Madrid: Medica Panamericana; 2008. p. 115-127.
34. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Washington (USA): ACR; 2020. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>.
35. Kang SK. Diagnosis and treatment of an acute reaction to a radiologic contrast agent [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 Dec [updated 2019 Apr, access 2021 Jan]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
36. EMA. European public assessment report (EPAR) for RoActemra: Product information [Internet]. London: EMA; 2010 Jan- [updated 2020 Sep, access 2021 Jan]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/>.
37. AEMPS [Internet]. Label Zitromax. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 1996 Sep [updated 2020 Jun, access 2021 Jan]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/>.
38. AEMPS [Internet]. Label Augmentine 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; Feb 1993 [updated 2018 Feb, access 2021 Jan]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/>.
39. AEMPS [Internet]. Label Codeisan. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 1940 Dic [updated 2018 Jun, access 2021 Jan]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/>.
40. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 Dec [updated 2021 Jan, access 2021 Jan]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
41. Kim AY, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 Dec [updated 2020 Dec, access 2021 Jan]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
42. Center for the Coordination of Health Alerts and Emergencies, editor. [Technical document: Clinical management of COVID-19 - hospital care]. [Internet]. Madrid: Ministry of Health; 2020 Jun. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>.
43. AEMPS, editor. [Treatments available subject to special access conditions for the management of respiratory infection by SARS-CoV-2]. [Internet]. Madrid: Ministry of Health: AEMPS; 2020 Mar- [updated 2020 Jul; access 2021 Jan]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%99119/>.
44. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec; 889:173644. PubMed; PMID: 33053381.
45. IDSSA. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 v.4.0.4. Washington (USA): IDSSA; 2021 Feb. Available from: <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>.



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

Evaluación del focus group con farmacéuticos realizado en el proyecto “Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco”

MONTANER ABASOLO MC¹, CRESPO GARRIDO S², GONZÁLEZ VÁZQUEZ MC³, SOLER COMPANY E⁴, LÓPEZ GUZMÁN J⁵

1 IES Orriols. Valencia (España)

2 Universidad Francisco de Vitoria (España)

3 Universidad Internacional de La Rioja (España)

4 Hospital Arnau de Vilanova-Liria. Valencia. Universitat de València (España)

5 Universidad de Navarra (España)

Fecha de recepción: 03/11/2021 - Fecha de aceptación: 09/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200012>

RESUMEN

En este artículo se presentan los resultados y la evaluación del *focus group* con farmacéuticos realizado en el colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, como parte del proyecto “Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco”. El *focus group* ha permitido detectar actitudes, comportamientos y opiniones de los farmacéuticos comunitarios, evidenciándose

el desconocimiento de numerosos aspectos relacionados con la realidad transexual, lo que lleva a pensar que se requiere de una formación adecuada del farmacéutico, tanto en los aspectos farmacológicos, como humanos y de comunicación. Sin embargo, no hay ninguna duda de que el farmacéutico comunitario, por su accesibilidad y cercanía, es un elemento de vital importancia para el asesoramiento, acompañamiento y ayuda de las personas transexuales y, en su caso, de sus familiares.

Palabras clave: **Farmacéutico, farmacia comunitaria, transexual, grupo focal, formación.**

Evaluation of the focus group with pharmaceuticals carried out in the project “Equality and non-discrimination in the pharmaceutical care of transsexual people in Spain. Preparation of a white paper”

SUMMARY

This article presents the results and the evaluation of the *focus group* with pharmacists carried out at the Official College of Pharmacists of Madrid, as part of the project “Equality and non-

discrimination in pharmaceutical care for transgender people in Spain. Preparation of a white book”. The *focus group* has made it possible to detect attitudes, behaviors and opinions of community pharmacists, evidencing the

ignorance of numerous aspects related to the transsexual reality, which leads to think that adequate training of the pharmacist is required, in both pharmacological aspects, as well as human and communication. However, there is no doubt that the community pharmacist, due to its accessibility and proximity, is an element of vital importance for the advice, accompaniment and help of transsexual people and, where appropriate, their families.

Key words: **Pharmacist, community pharmacy, transgender, focus group, training.**

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA

La metodología de los *focus group*, que comenzaría a utilizarse en los años 40 del siglo XX en Estados Unidos para investigaciones sociológicas, es una herramienta valiosa para obtener información acerca de percepciones, reacciones y expectativas de un grupo de personas ante un asunto concreto que les incumbe; en nuestro caso la atención al usuario transexual que acude a la oficina de farmacia.

Esta metodología puede ser utilizada tanto en etapas preliminares o exploratorias de un estudio como en sus fases finales para evaluar el impacto o producir nuevas líneas de investigación, siendo a la vez útil para evaluar, desarrollar o complementar algún aspecto específico.

En nuestro proyecto de investigación esta metodología es elegida por su potencial en la fase exploratoria del proyecto. Nos permite detectar actitudes, comportamientos y opiniones que, de otra manera (por ejemplo, mediante encuestas o entrevistas), podrían no salir a la luz. Al tratarse precisamente de un proyecto complejo en sus diferentes ámbitos, especialmente el sanitario y social, con multitud de matices y sutilidades que pueden resultar subjetivamente importantes para las personas implicadas, se percibe el *focus group* como la metodología más adecuada como punto de partida para el objetivo propuesto de mejorar la atención farmacéutica a dicho colectivo de personas transexuales.

En cada sesión de grupos focales se reúnen, durante un tiempo predeterminado, un grupo pequeño (en torno a 10 personas) con una persona moderadora que es la encargada de hacer las preguntas relevantes y de ir centrando la atención en los distintos aspectos o focos objeto del estudio.

El *focus group* puede involucrar un solo grupo de participantes en una única ocasión o diferentes grupos en una o más sesiones. Una sola sesión puede ser la base de un proyecto de investigación (como, en principio, en nuestro caso), en la que se muestran necesidades, demandas y se clarifican soluciones.

Las preguntas son respondidas mediante la interacción del grupo en una dinámica en la que los participantes se sienten cómodos, libres de hablar y comentar sus opiniones, aportando ideas sobre cómo mejorar ciertos servicios, los motivos de insatisfacción-satisfacción, etc., pero ha de tenerse en cuenta que se trata de una discusión "dirigida" por la persona moderadora hacia el tema focalizado, para ser éste abordado con la debida profundidad. Además, a diferencia de la técnica llamada "entrevista grupal", los participantes del *focus group* no deben influirse entre ellos por lo que no se busca que se conozcan entre sí, sino, más bien al contrario.

En estas reuniones suelen asistir también observadores (una o dos personas) que ayudan a captar los mensajes no verbales que surgen en la reunión, como asistencia complementaria a los mensajes verbales que pueden grabarse para su análisis posterior.

Finalmente se elabora un informe por escrito. Los resultados obtenidos se analizarán en profundidad y ello permitirá elaborar las estrategias de futuro respecto al asunto en cuestión, de manera que se ajusten a las necesidades reales y para mejorar la calidad de las prestaciones.

PASOS REALIZADOS EN LA TÉCNICA DEL FOCUS GROUP

1. Elaboración del proyecto de investigación. Incluyendo la hoja informativa que se les facilitará a las personas invitadas a participar en el *focus group*.

2. Selección de la persona encargada de dirigir las preguntas y de los observadores.

3. Elaboración de un guion de preguntas relevantes atendiendo a los objetivos del proyecto. La moderadora se encarga, junto con el director del proyecto, de la elaboración de las preguntas. Se trata de un guion de preguntas flexibles, algunas abiertas de tipo más general, y otras, más concretas y específicas, a las que llegar con precisión creciente mediante la técnica de embudo.

4. Validación de los documentos por parte de un Comité de ética en investigación.

5. Selección de los participantes de acuerdo con el propósito de la investigación.

Para el presente *focus group* la selección ha sido efectuada a través de una convocatoria realizada por la Gerente de Formación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (organismo colaborador con el proyecto), resultando una muestra representativa de 9 personas, heterogénea en los diferentes aspectos como: ideas previas acerca del colectivo trans, años de profesión en oficina de farmacia (propia o de otro titular), edad (entre 25 y 65 años) y, aunque mayoritariamente mujeres (solamente un farmacéutico), ello es acorde con la proporción de la realidad en las oficinas de farmacia.

6. Selección del lugar. El presente *focus group* se desarrolla el día 28 de mayo 2021 en un aula del COF. La duración es en torno a dos horas.

7. Comienzo del *focus*, mediante una breve introducción sobre el tema a discutir en la que se mencionan los objetivos del estudio, se trata de conseguir el clima de confianza y escucha activa necesaria y se anima a expresar las expectativas, posibles inquietudes, intereses..., sobre el tema que nos ocupa.

8. Escuchar a los participantes de manera imparcial fomentando la interacción entre todos y atendiendo a las llamadas "pistas empáticas", que se expresan de manera menos contundente pero que reflejan aspectos importantes sobre el sentir de quien habla. La persona moderadora facilita el flujo de la conversación y la va dirigiendo hacia los temas objeto.

9. Ahondar en los contenidos del guion de preguntas, tomando notas, consensuando reformulaciones de lo que se comenta, aclarando, redirigiendo la conversación atendiendo a los objetivos, etc.

10. Concluir la sesión agradeciendo la participación a los integrantes del grupo y abriendo la posibilidad de *feedback* sobre la sesión misma.

11. Analizar los resultados tras una revisión exhaustiva de toda la sesión y una discusión del equipo investigador sobre los mismos.

12. Realizar un informe final detallando cómo se desarrolló la sesión, la participación de sus miembros, cuáles fueron los resultados, los puntos de discusión, las conclusiones y recomendaciones.

13. Compartir los resultados con los participantes de la investigación para afianzar el contacto y favorecer una posible formación de nuevos grupos o sesiones.

EVALUACIÓN DEL FOCUS GROUP FARMACÉUTICOS

La iniciativa del Proyecto, el lugar y la selección de participantes ha sido valorada muy positivamente, también por el grupo mismo. La moderadora utilizó la técnica del embudo, siguiendo tres pasos: generación de ambiente empático, guion de preguntas abiertas y relevantes, ahondar y profundizar en ciertos puntos.

El clima de reunión y empatía ha sido muy bueno; muy participativo, agradable, correcto y con actitud de interés en todos los sentidos. La observación ha sido tanto de lo verbal como de lo no verbal y los matices de información recogida se han percibido como relevantes para el Proyecto, como se puede observar en los datos que se adjuntan en el apartado de resultados.

La duración de dos horas ha sido adecuada, y ha habido petición expresa de los participantes por seguir ahondando en este tema, recibir formación y seguir colaborando con el proyecto.

La evaluación general en orden a los objetivos ha sido muy satisfactoria.

RESULTADOS

Para facilitar la comprensión de las aportaciones realizadas por los participantes del *focus group*, se han agrupado los resultados en distintos bloques temáticos. Esta forma de asociación temática será también utilizada en la discusión, para que el lector pueda encontrar una secuencia entre los resultados y los elementos de discusión trabajados por el grupo investigador.

Formación

Se alude al desconocimiento. No solo en cuanto a lo farmacoterapéutico, sino también en lo conceptual (significado de los términos transgénero, transexual, etc.) y en lo humanístico acerca de la realidad de las personas trans. "Estamos aún muy verdes", dice alguien.

Algunos de los asistentes tratan directamente con personas trans en su trabajo. Mantienen que van avanzando y se esfuerzan en ayudarles y atender a sus necesidades de la mejor manera, siendo "la experiencia" del día a día el motor y medio de la autoformación.

Manifiestan haber acudido precisamente a esta sesión de *focus group* también, en cierto modo, para aprender sobre ello, ya que quienes no tienen contacto con personas trans en su farmacia, o lo tienen de manera puntual, perciben que lo van a ir teniendo de manera previsiblemente creciente.

Por otra parte, no existe el apoyo de estudios de investigación sobre los tratamientos de uso *off-label* para este colectivo, tratamientos hormonales de por vida para los que es necesaria la investigación. "¡Es un asunto humanitario!, ¡están olvidados!", se comenta.

Se preguntan, y les gustaría saber más, sobre el "origen", la variable de la influencia sociológico-política o de interacción en el grupo de iguales en la escuela, el consumo de televisión, etc., en los cambios de identidad y decisión hacia la transición. Se preguntan en cuanto al hecho en sí y en cuanto al aumento de presencia en la sociedad. Si hay equivocación en la decisión, las consecuencias son graves, se comenta.

Debido al desconocimiento de los farmacéuticos, el encuentro con personas trans puede causar extrañeza; una participante califica la situación de "rara". "Es cuando conoces a la persona en concreto cuando se puede superar esta extrañeza"; "en la normalización de trato con las personas trans, se ha avanzado mucho en la sociedad española actual", se comenta.

Sobre los tratamientos y sus efectos secundarios e interacciones con otros medicamentos se observa diversidad en formación; cinco de los nueve integrantes afirman tener algún conocimiento sobre ello. No se les ha ofrecido forma-

ción farmacológica específica para el colectivo transexual, únicamente formación en competencias de comunicación con el paciente, de modo general.

Les gustaría formación en este sentido. Se reciben con aceptación y positividad las posibles opciones formativas, bien se trate de protocolos, libro blanco o conferencias, aunque manifiestan no estar seguros de que sea amplia la asistencia debido a los muchos temas terapéuticos en los que formarse y la falta de tiempo disponible para ello.

Vulnerabilidad

En cuanto a los tratamientos, comentan que "no son algo sencillo, y si además hay otras enfermedades, surgen las interacciones... todo se complica; a lo que hay que añadir las situaciones de desabastecimiento, las dudas sobre la financiación o no de todo el proceso, etc."

Se afirma que el usuario trans muchas veces presenta cierta inestabilidad, debilidad, malhumor, incertidumbre, ansiedad... Y lo emocional no solo afecta a las personas trans sino además a sus familiares, que sufren mucho, se afirma.

Como farmacéuticos comunitarios, se comenta que los recursos de las personas trans son limitados en cuanto a la atención psicológica que necesitan, que, además, han recibido una información no adecuada, que sus expectativas (por ejemplo, de mayor aumento de pecho con el tratamiento hormonal) no se cumplen, que no hay límite en la necesidad de verse bien físicamente (con cánones de belleza idealizados), etc.

En este apartado, también se mencionan problemas relacionados con la salud mental. Se señala que alguna persona trans ha llegado a manifestar, tras el esfuerzo que le supone el proceso de transición, que quizá no lo habría comenzado debido a que siente que no se han cumplido las expectativas, que no ha sido plenamente consciente sobre todas las consecuencias, etc. Se dialoga sobre la influencia de distintos factores en el desarrollo de la persona adolescente y el impacto en el desarrollo de las estructuras cerebrales con: la banalización, el mito de la felicidad, modas de influencers, etc. A este respecto llama la atención la eliminación del requisito de consulta previa a un profesional de la psiquiatría o de la psicología, como en los protocolos internacionales.

Atención farmacéutica

a) Actitud profesional de servicio

Uno de los miembros del grupo aporta por escrito lo que demanda una asociación del colectivo trans de una provincia de Andalucía como respuesta a la pregunta que les hizo sobre lo que pedirían a las oficinas de farmacia. Dicha asociación manifiesta su petición de discreción y de respeto, evitando tratarles como "pacientes", ya que no están enfermos; simplemente son personas que necesitan unos medicamentos y accesorios (faja compresora, cremas depilatorias o lo contrario...) que se venden en las farmacias. Pero la petición más importante y urgente, sin duda, es el suficiente abastecimiento de hormonas, especialmente femeninas, ya que mientras no se solucione el problema tienen que recurrir a tratamientos alternativos.

Ante la lectura de estas peticiones, el grupo responde que en la oficina de farmacia se presta una atención muy enfocada a atender a toda persona, sea quien sea, en sus necesidades; con afán de servicio y rigor profesional. Se trata con "naturalidad" a cualquier usuario. En alguna ocasión, el profesional farmacéutico se violenta al tener que

preguntar “de más” por el desconocimiento y miedo a no tomar una buena decisión técnica. Además, aunque de soslayo, se menciona también “el miedo”, en algún caso, en cuanto que socialmente se les podría criticar si no se hacen las cosas bien con este colectivo.

Por ejemplo, cuando una chica les pide Androcur®, o los parámetros resultan contradictorios en los resultados de un análisis clínico o a la hora de pesarse (debiendo indicar si es hombre o mujer), es algo que debe aclararse para realizar correctamente la atención farmacéutica, y esto debe ser comprendido por parte del usuario. Es una extrañeza lógica; las preguntas deben hacerse para la clarificación. “La normalización debe ir en los dos sentidos”, se apunta.

Afirman que la oficina de farmacia es un punto sanitario privilegiado en cuanto a la cercanía, también conociendo la realidad difícil que viven los familiares. Prueba de una buena atención farmacéutica es que, pudiendo elegir, la persona vuelve.

b) Atención a las familias

Se comenta la importancia de las familias y la repercusión en ellas de los procesos identitarios y de transición. “Sufren muchísimo, son procesos de incertidumbre y miedo”, se apunta.

A veces algún familiar acompaña a la persona cuando acude a la farmacia. En ocasiones no lo quieren hacer, pues no hay aceptación por parte de la familia. “Si esto sucede a nivel familiar, imaginémonos el rechazo que sufren de la sociedad”, se comenta.

c) Aspectos de mejora de la calidad de la atención farmacéutica

Más allá de los conocimientos farmacológicos, hay que dirigirse a la persona tal como quiere ser vista, desde su identidad. Se necesita un cierto lenguaje, hay que intentar descubrir lo que cada persona quiere, hay que saber hacer las preguntas para detectar efectos secundarios e informar adecuadamente, pero al mismo tiempo respetando el “derecho a no saber”. Son importantes las habilidades de comunicación.

Se menciona la falta de recursos humanos para tratar con un usuario que presente ciertos cuadros emocionales diversos. Por ejemplo, si hay que aplacar el malhumor ante la incertidumbre de un proceso con posibles falsas expectativas y falta de información.

Prejuicios, estereotipos, discriminaciones

Se afirma con claridad que no hay rechazo sino respeto hacia las personas trans en las oficinas de farmacias. Si en algún caso se ha recibido queja por parte de un usuario trans acerca de algún supuesto rechazo en otra oficina de farmacia, es algo que no resulta automáticamente creíble en el grupo, pues se percibe al colectivo farmacéutico como servicial sin discriminaciones, o, en todo caso, con discriminación positiva.

Se muestra alguna sospecha hacia líneas directivas sociológico-políticas de carácter ideológico (ideologizante más bien), incluso respecto al presente proyecto. Se pregunta abiertamente en cuanto a los fines de éste, si no surge interesadamente a raíz de alguna subvención, etc.

Solo en un caso, por la situación local de la oficina de farmacia, se describe un perfil de persona transexual de nivel sociocultural bajo y dedicado a “la noche”, seguramente, por no tener posibilidad de otro trabajo. El resto de

los participantes afirman con determinación que no es así, y que sus clientes no se ligan al estereotipo de prostitución.

Ante la pregunta de las diferenciaciones identitarias de género, en algún caso sí que se hace una separación entre “heterosexuales” *versus* “todos los demás”, manifestando al mismo tiempo cierto desconocimiento y desconfianza sobre esta realidad. Para algunos participantes, lo trans es un paso más; es decir, si la homosexualidad es algo ya claramente presente, esto es un paso más. Y la atención que se requiere es diferente.

En todo caso, sin ser incompatible con lo anterior, se reafirman en que se trata de atender a cada persona en sus necesidades independientemente de la condición que sea.

Sobre el tema de la “competencia cultural” nadie había oído hablar de ella, confundiendo incluso con las competencias de comunicación con el paciente. Yendo más allá, la moderadora ha presentado el concepto de “humildad cultural”, que también desconocían, leyendo lo que significa en cuanto que focaliza la propia responsabilidad más allá de la comprensión².

El farmacéutico/a en el equipo interdisciplinar de seguimiento de la persona trans

Se manifiesta disgusto por estar al margen de las decisiones que afectan a los usuarios. El conocimiento de las interacciones y efectos secundarios de los medicamentos no son algo en lo que habitualmente incidan otros profesionales que atienden a las personas trans, como los endocrinólogos.

Se reivindica pues, con determinación, la necesidad del farmacéutico como parte del equipo clínico especializado que acompaña a la persona trans durante toda su vida. En dos planos: como asesor en el equipo de los servicios especializados (donde los haya), y como farmacéutico comunitario (ya que es quien desde la cercanía de trato en su oficina de farmacia realiza la atención en salud).

DISCUSIÓN Formación

Si solo hay autoformación, se puede caer en errores, bien sean puntuales o de pautas repetitivas; por eso es necesario el input externo corrector y preventivo.

Se hace evidente asimismo la necesidad de estudios de investigación, que, desde su divulgación, faciliten el acercamiento a este campo.

El farmacéutico se puede sentir falto de competencias y recursos para acompañar a la persona trans en su proceso. Sin la formación en los aspectos farmacológicos y de interacción específica, se va a sentir indefenso e inseguro.

Debido a las carencias de formación en los aspectos mencionados, no solo el usuario de la atención farmacéutica deja de recibir el trato ideal, sino también el profesional de la salud va a verse afectado ante este nuevo reto que requiere diversas destrezas. Su falta de seguridad en cuanto a comunicación y farmacología inciden asimismo en su autoestima personal y profesional.

Además, al no poder recurrir a fuentes bibliográficas y estudios, falta un agarre fundamental en el desempeño farmacéutico, que pretende en lo profesional incluir siempre el aspecto de humanización.

En el trato con las personas transexuales, las habilidades de comunicación a desarrollar tienen especial importancia. El uso del lenguaje, la escucha activa más allá de las palabras, la información adecuada... es algo absolutamente esencial.

Será conveniente también, el acercamiento más personal, por ejemplo, mediante algún tipo de encuentro o jornada de trabajo, entre los colectivos trans y farmacéutico.

Atención farmacéutica

a) Actitud profesional de servicio

Debería haber alguna formación a las personas trans sobre el papel profesional del farmacéutico en su trato con ellos/as. Esta formación puede ser a través de conferencias, seminarios o infografías realizadas por los Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Sin excluir, de nuevo, la formación en habilidades personales y de comunicación para que el modo de preguntar del profesional siempre sea de discreción y adecuado para los fines deseables.

Para que la normalización, en cuanto a naturalidad, sea en los dos sentidos, sin susceptibilidades, ni discriminaciones, la interacción empática es lo que sustituiría a una posible actitud defensiva, superándose de este modo el paradigma disyuntivo (ellos o nosotros)³. Ello requiere formación en los numerosos aspectos relacionados con esta realidad.

Respecto al "derecho a no saber" es importante captar y/o saber preguntar para dar la información adecuada sobre efectos secundarios respetando la ley de autonomía del paciente⁴.

b) Recursos humanos limitados

La formación en herramientas de *coaching* y *counselling* podría ayudar en la atención farmacéutica, que integra el acompañamiento de todo el proceso (de por vida).

Prejuicios, estereotipos, discriminaciones

El mayor contacto con personas transexuales ayudará en la percepción del farmacéutico sobre este colectivo, ya que la interacción personal empática es pieza clave para desmontar los prejuicios.

En la formación del farmacéutico también se deberá incluirse, de forma preventiva ante un posible crecimiento de usuarios transexuales, las competencias adaptativas y culturales (humildad cultural), para evitar el recelo de amenaza (sustentada principalmente por el miedo a lo desconocido) ante las nuevas situaciones socioculturales.

Asimismo, como punto formativo a tener en cuenta, cabría incidir, desde la ética principialista, en el principio de autonomía *versus* el principio de beneficencia, evitando el paternalismo y otras actitudes ante las que este colectivo de personas transexuales, tan vulnerable por sus dificultades e historias personales, puede ser especialmente sensible.

La presencia del farmacéutico/a en el equipo de salud

El farmacéutico comunitario ha de estar integrado y en contacto con el equipo interdisciplinar que acompaña a la persona trans (endocrinólogo, psicólogo...). No solo desde el punto de vista asistencial, como el experto en los tratamientos, sino, además, por su accesibilidad (para la persona y sus familias) y como referente educativo de salud.

Por otra parte, además del farmacéutico "de cabecera", ha de estar presente en los equipos especializados que existen, e involucrado, lógicamente, en las decisiones farmacológicas que se acuerden.

Además, el farmacéutico deberá participar en los equipos de investigación, tanto sociológicos como farmacoterapéuticos.

CONCLUSIONES

Para que la normalización, en cuanto al trato con naturalidad entre usuario y profesional, sea bidireccional, sin susceptibilidades, ni discriminaciones, con una interacción de tipo empático que sustituya la posible actitud defensiva y supere el paradigma disyuntivo (ellos o nosotros), se necesita, dado el desconocimiento de numerosos aspectos relacionados con esta realidad, una formación adecuada del farmacéutico, tanto en los aspectos farmacológicos, como humanos y de comunicación. En esta formación tiene una gran relevancia la participación activa de los Colegios Profesionales de Farmacéuticos.

El farmacéutico comunitario, por su accesibilidad y cercanía, es un elemento de vital importancia para el asesoramiento, acompañamiento y ayuda de las personas transexuales y, en su caso, de sus familiares.

Hay una necesidad de investigación farmacoterapéutica sobre los tratamientos de las personas transexuales. Se requiere una mayor implicación activa de las revistas científicas, compañías farmacéuticas, instituciones y universidades. Es un asunto humanitario urgente.

Además del farmacéutico comunitario, que atiende a la persona transexual en la oficina de farmacia, debe potenciarse la participación del farmacéutico en el equipo interdisciplinar que recibe y hace el seguimiento del proceso de reasignación de género, participando en la toma de decisiones sobre los tratamientos e informando sobre los efectos de estos.

Conflicto de intereses: Este trabajo es parte del Proyecto de Investigación de la Universidad de Navarra (PIUNA) titulado "Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco".

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamui-Sutton, Alicia, Varela-Ruiz, Margarita. La técnica de grupos focales. Investigación en Educación Médica [en línea]. 2013, 2(5), 55-60 [fecha de Consulta 3 de noviembre de 2021]. ISSN: 2007-865X. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=349733230009>.
2. López Guzmán J. El farmacéutico comunitario y la atención a la población LGTB. Granada: Comares, 2020; 2-6. ISBN: 978-84-9045-971-3.
3. Montaner Abasolo, M.C. "Habilidades de comunicación entre Farmacéutico de Hospital y paciente", en "Dobledosis. Ser bueno ya no basta". Romá Sánchez, E. y Morillo Verdugo, R. (coord.). Madrid: Let's Health, 2013, 79-95. ISBN: 978-84-695-8714-0.
4. Art 4.1. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE, nº 274, de 15/11/2002.



Medicamentos inductores a reacciones cutáneas severas reportados en países de Iberoamérica

BOLAÑOS ROSALES DM¹, XAJIL RAMOS LY^{1,2}, GONZÁLEZ SALAZAR LS³

1 Facultad de Química Biológica. Universidad Mariano Gálvez. Ciudad de Guatemala (Guatemala)

2 Unidad de Investigaciones en Farmacogenética y Farmacogenómica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF), CYTED 219RT0572 (Guatemala)

3 Servicio de Dermatología. Hospital Nacional San Juan de Dios de Santa Ana (El Salvador)

Fecha de recepción: 16/06/2021 - Fecha de aceptación: 28/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200013>

RESUMEN

Objetivos: Identificar los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas que se han reportado hasta el año 2020 en países de Iberoamérica, identificando los medicamentos inductores que se asocian a cada síndrome (SSJ, NET, DRESS y PEAG).

Métodos: Estudio retrospectivo, no experimental. Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica relacionada a los medicamentos inductores de reacciones adversas cutáneas severas en Iberoamérica, expuesta en la base de datos PubMed, Scopus, Scielo y Google académico, limitando la búsqueda a artículos publicados en español y sin límites de tiempo. 27 de 574 publicaciones identificaron los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas, excluyendo los casos de estas reacciones en las que

no se especificó su asociación secundaria a medicamentos. **Resultados:** Los hallazgos incluyeron reportes de los siguientes países: Argentina, Costa Rica, Guatemala, México, Paraguay, Ecuador, Perú y España. Entre los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas reportados, se incluyeron aquellos pertenecientes a diversos grupos terapéuticos: anticonvulsivos, AINES, inhibidores de la xantina oxidasa, antimicrobianos, antirretrovirales, sales de oro y antagonistas de canales de calcio, todos ellos con un pronóstico entre grave y mortal.

Conclusiones: Se determinó que los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas comprendieron una amplia variedad, pertenecientes a diversos grupos terapéuticos, siendo los más frecuentes: anticonvulsivantes, alopurinol y algunos antibióticos. No se observó una tendencia específica de algún medicamento por país o región.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson, NET, DRESS, pustulosis exantemática aguda generalizada, toxicodermias.

Severe cutaneous adverse reactions drugs reported in Ibero-American countries

SUMMARY

Aim: Identify induce severe skin reaction's drugs that have been reported up to 2020 in Iberoamerican countries, recognizing the associated drugs with each syndrome (SSJ-NET, DRESS and AGEP).

Data selection and methodology: A retrospective, non-experimental study was performed based on a systematic review of the medical literature related to induce sever skin reation's drugs available in the databases of PubMed, Scopus, Scielo and Google scholar. The search and data selection were li-

imited on reviewed articles published in Spanish, with no time limit. 27 of 574 clinical cases identified the drugs that induce serious skin reactions, excluding the cases of patients with skin reactions that do not specify whether they are secondary to drugs.

Results: The findings included the report from the following countries: Argentina, Costa Rica, Guatemala, Mexico, Paraguay, Ecuador, Peru and Spain. The reported drugs that cause server skin reactions, belong to the following therapeutic groups: anticonvulsants, antibac-

terials, antiretrovirals, minocycline, lamotrigine, gold sales, beta-lactams, macrolides, quinolones, antifungals, calcium channel blockers, protease inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen; presenting pharmacological interactions, all of them between serious and fatal prognosis.

Conclusions: When comparing the findings, it was determined that the drugs that cause server skin reactions belong to many diverse therapeutic groups, being the more frequently: anticonvulsants, alopurinol and some antibiotics. No specific tendency was found related on a specific drug reported on the analyzed countries.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, NET, DRESS, acute generalized exanthematous pustulosis, toxicoderma.

INTRODUCCIÓN

La OMS define una reacción adversa a medicamento como una respuesta nociva y no intencionada, que se produce a dosis normalmente utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica¹. Entre su clasificación de la A – F, las reacciones de tipo B, establece que no son predecibles por el mecanismo de acción del fármaco y dependen de la susceptibilidad del paciente; estas reacciones pueden ser de causa inmunológica o no inmunológicas¹.

Esta susceptibilidad individual de cada paciente determina tanto la severidad de las reacciones adversas (desde las leves y autolimitadas hasta las más severas) así como los órganos que se encuentren afectados (ya sea en forma individual o en un conjunto).

Hablando específicamente de la piel, las reacciones adversas cutáneas severas inducidas por medicamentos conforman un conjunto de enfermedades de la piel que se presentan posterior a la administración a determinados medicamentos, estas incluyen reacciones de necrosis de la epidermis, mucosas y anexos cutáneos con ocasional afección sistémica.

El desconocimiento y la baja incidencia poblacional de estas enfermedades hace que se consideren enfermedades muy raras y son poco estudiadas y reportadas. Es por esto que se considera importante identificar los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas de los casos que se han reportado en Iberoamérica. El objetivo de este estudio es brindar una actualización a partir de una recopilación de datos para identificar los medicamentos que con mayor frecuencia causan estas reacciones que permitan relacionar los cuadros clínicos a los fármacos sospechosos.

DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Las reacciones adversas cutáneas severas, por sus siglas en inglés (SCARs) son reacciones complejas donde las células del sistema inmune adaptativo (linfocito T) y otras células del sistema inmune innato (células natural killer, células linfoides innatas, monocitos, macrófagos y células dendríticas) participan en la patogenia de los cuadros clínicos. Además de esto, células propias de tejidos específicos como los queratinocitos de la piel pueden contribuir a la fisiopatología al secretar quimocinas u otros mediadores inflamatorios. Todo esto junto con los factores genéticos que se detallaran más adelante es responsable de las diferentes variedades clínicas de las reacciones severas cutáneas a drogas². Específicamente las reacciones adversas cutáneas severas son reacciones tipo IV de hipersensibilidad tardía en la clasificación de Gell and Coombs³ en las cuales linfocitos T fármaco-específicos pueden identificarse en la sangre periférica o infiltrados cutáneos. La variación de las condiciones clínicas de las reacciones adversas cutáneas severas ha llevado a que estas reacciones de tipo IV sean subclasificadas de acuerdo con los diferentes patrones de producción de citocinas a cargo de los linfocitos T. Esto conlleva a distintos patrones de inflamación y daño tisular, que tienen como resultado los hallazgos físicos diversos que se observan en cada fenotipo clínico que presentan estas reacciones adversas cutáneas severas.

De esta forma las reacciones de hipersensibilidad tardía o tipo IV se subclasifican en: reacciones IVa con activación de linfocitos Th1 que conlleva a la participación de monocitos y liberación de interferón gamma (IFN- γ). Reacciones

IVb con activación de linfocitos Th2, con producción de interleucina (IL) IL-4, IL-13 e IL-5 que conlleva a eosinofilia característica de las reacciones a drogas. Reacciones IVc donde los linfocitos citotóxicos son los agentes principales de daño tisular y por último reacciones IVd donde los linfocitos T por medio de la IL-8 promueven la quimiotaxis de neutrófilos.

Tradicionalmente se considera al síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) una reacción IVb, el síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) una reacción IVc y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) una reacción IVd. Aunque esta clasificación pueda ayudar a entender las reacciones adversas a drogas mediadas por los linfocitos T, en ocasiones hay síndromes con traslapes, además que estas reacciones no siempre son mutuamente excluyentes (figuras 1 y 2).

En la actualidad estas reacciones se basan en reportes de casos y en estudios retrospectivos, ya que existen pocos datos epidemiológicos de su prevalencia. Se estima que un 10-15% de los pacientes medicados desarrollan reacciones cutáneas severas inducidas por medicamentos, representan el 3,5% de las causas de ingreso en Europa, y en Estados Unidos se calculan 197.000 muertes anuales a causa de ellas⁴. En este conjunto de reacciones se encuentran: la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG o AGEPE por sus siglas en inglés) se caracteriza por la aparición aguda de pústulas estériles de distribución no folicular en una base de piel eritematosa, acompañado de fiebre y neutrofilia⁵, de inicio rápido y resolución espontánea después de 2 semanas de la suspensión del medicamento, es de las reacciones adversas cutáneas severas menos frecuentes: menos de 10 casos por millón de habitantes por año⁶. De la misma manera presenta una mortalidad más baja que las otras reacciones que se estudian; el estudio internacional EuroSCAR estimó una tasa de mortalidad de aproximadamente 4%⁷ (figura 3).

REACCIÓN A DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS, DRESS)

El DRESS se caracteriza por la tríada de: rash cutáneo polimorfo, alteraciones hematológicas como eosinofilia y linfocitosis atípica periférica, e involucro de órganos internos⁹. Se trata de una reacción adversa cutánea severa que puede tener un inicio tardío (hasta 8 semanas) no siendo raro que tenga una evolución prolongada con recaídas frecuentes. Si bien la participación del herpes virus 6 como parte de su etiología, se considera que el 80% de los casos de DRESS sean secundarios a fármacos¹⁰. La incidencia exacta es difícil de calcular debido a la presentación tan variable que este síndrome puede presentar, estudios japoneses describen la incidencia en 10 casos por millón por año¹¹, sin embargo la frecuencia podría estar aumentando a medida que nuevas formas más leves de la enfermedad están en estudio¹². Análisis retrospectivos han reportado como las principales causas de muerte la falla multiorgánica, shock séptico o cardiogénico con tasas de mortalidad de 5-10%¹³ (figura 4).

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (SSJ/NET)

Las manifestaciones típicas del SSJ/NET son característicamente el desprendimiento epidérmico simulando quemadura cutánea, esto se acompaña de daño de las mucosas, siendo la mucosa conjuntival y oral las más frecuentemente afectadas. Los órganos internos pueden estar afectados pero de menor manera que el DRESS¹⁵. Aunque la reacción a drogas es la causa etiológica más frecuente¹⁶, otros factores etiológicos son responsables del 15% de los casos. Casos idiopáticos de SSJ/NET son más comunes en los niños, y solo una pequeña facción están atribuidos a agentes infecciosos como *Mycoplasma pneumoniae*¹⁷. La incidencia es variable dependiendo de la población afectada: ha sido descrita en 1,53 a 1,89 casos por millón por año en Alemania⁷, siendo más elevada en descendientes asiáticos¹⁸. Como dato importante se describe una incidencia 100 veces mayor en pacientes VIH (+)¹⁹. Las tasas de mortalidad se relacionan directamente al porcentaje de superficie corporal afectado. El grupo de investigación de RegiSCAR, responsable de la documentación y de la creación de criterios diagnósticos de las reacciones adversas cutáneas severas, ha descrito frecuencias de 12%, 29% y 46% para el SSJ, traslape SSJ/NET y NET respectivamente²⁰. En adición, los pacientes que sobreviven al síndrome SSJ/NET presentan riesgo aumentado de tener secuelas incluyendo cicatrices cutáneas, complicaciones pulmonares, genitourinarias y dentales y de mayor importancia y con frecuencia lesiones oculares residuales. La mayoría de estas secuelas tienen un impacto considerable en la calidad de vida del paciente, y vuelven al SSJ/NET una condición crónica²¹ (figura 5).

La incidencia aproximada de NET es de 0,4 a 1,2 casos por millón de personas al año y la del SSJ entre 1 a 6 casos por millón de personas al año²². Se desconoce la incidencia global del síndrome de DRESS, pero se calcula que aparece en 1/1.000 a 1/10.000 pacientes que toman anticonvulsivantes y/o sulfonamidas²². El síndrome de PEAG tiene una incidencia de 1 a 5 casos/millón al año²³.

Se realizó un estudio retrospectivo, no experimental con el objetivo de identificar los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas que se han reportado hasta el año 2020 en países de Iberoamérica, e identificar los medicamentos que se asocian por cada síndrome (SSJ-NET, DRESS and PEAG) a través de una revisión sistemática de la literatura médica relacionada y expuesta en la base de datos PubMed, Scopus, Scielo y Google académico, limitando la búsqueda a artículos publicados en español y sin límites de tiempo. Entre las limitaciones del estudio puede mencionarse la infra notificación de estas reacciones adversas, ya que no existen reportes de todos los países de esta región.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, no experimental con el objetivo de identificar los medicamentos inductores a reacciones adversas cutáneas severas que se han reportado hasta el año 2020 en países de Iberoamérica, y su asociación por cada tipo de reacción adversa cutánea severa a drogas (SSJ-NET, DRESS and PEAG). Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica relacionada a los medicamentos inductores de reacciones adversas cutáneas severas en Iberoamérica, expuesta en la base de datos PubMed, Scopus, Scielo y Google académico, limitando la búsqueda a artículos publicados en español y sin límites de fecha de publicación, utilizando los siguientes términos: toxicodermias severas, reacción grave medicamentosa por SSJ-

Figura 1. Modelo propuesto para la inmunopatogénesis de las reacciones adversas cutáneas severas. Linfocitos T fármaco-específicos liberan proteínas citolíticas y otros mediadores de la inflamación. HLA antígeno leucocitario humano, TcR receptor de linfocito T

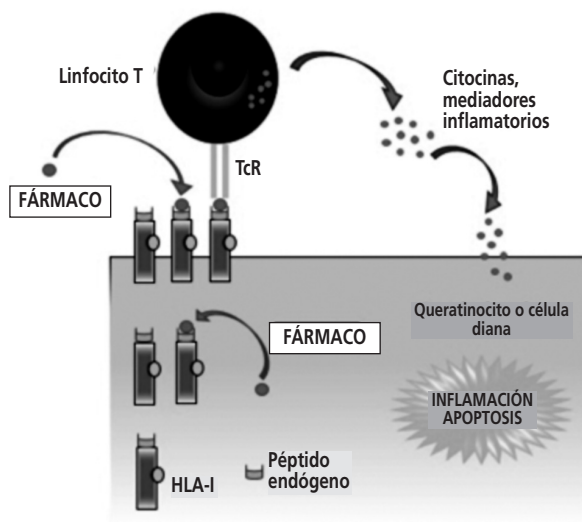
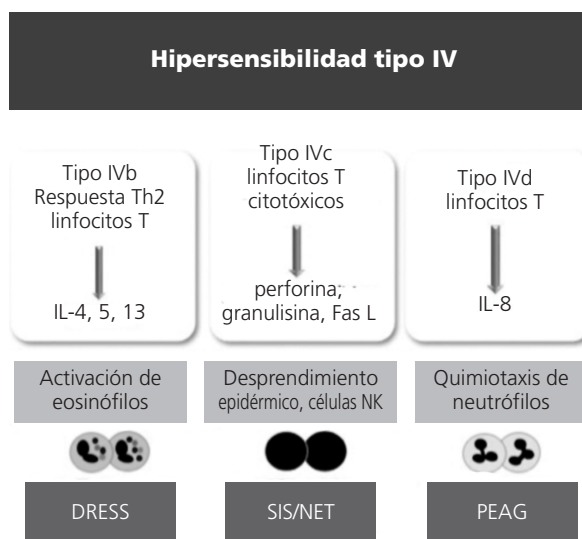


Figura 2. Una revisión de la clasificación de Gell and Coombs se ha propuesto, de acuerdo a las células efectoras y a los perfiles de citocinas involucrados. DRESS reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, IL interleucina, NET necrólisis epidérmica toxica, NK natural killer, PEAG pustulosis exantematosa aguda generalizada, SJS síndrome de Stevens Johnson



NET, DRESS y PEAG. Se excluyeron los casos de reacciones adversas cutáneas severas en las que no se especificó asociación secundaria a medicamentos, publicaciones sin acceso a texto completo, de países no pertenecientes a Iberoamérica o realizadas en un idioma distinto al español. Los artículos se revisaron independientemente por los investigadores, incluyendo 27 de 574 publicaciones que identificaron los medicamentos inductores a reacciones cutáneas severas. Se incluyeron publicaciones originarias de Argentina, Costa Rica, Guatemala, México, Paraguay, Ecuador, Perú y España (figura 6).

Figura 3. Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por hidroxiquina. a) Eritema macular previo a la formación de lesiones pustulares en antebrazo izquierdo. b) Pústulas diseminadas no foliculares y superficiales sobre una piel eritematosa en los muslos⁸

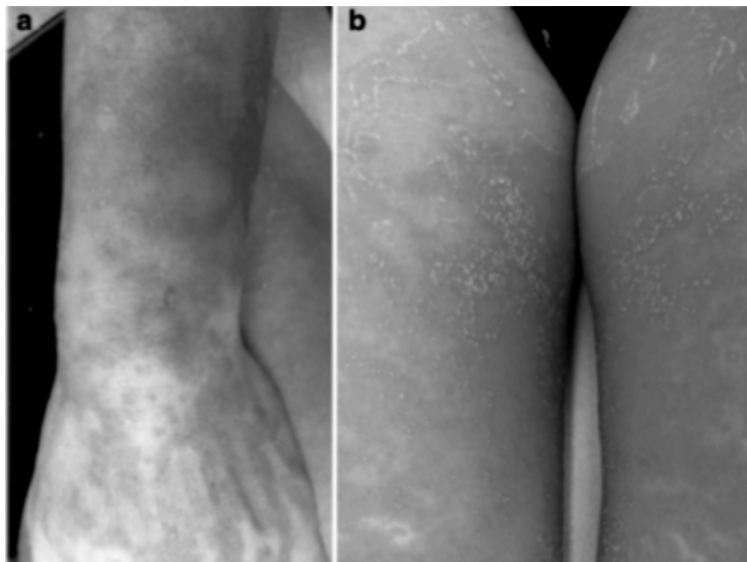


Figura 4. Presentaciones cutáneas del síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. a) Pápulas y placas purpúricas diseminadas en tronco y miembros superiores. b) Lesiones infiltrativas en tronco. c) Edema facial respetando región periorbitaria¹⁴

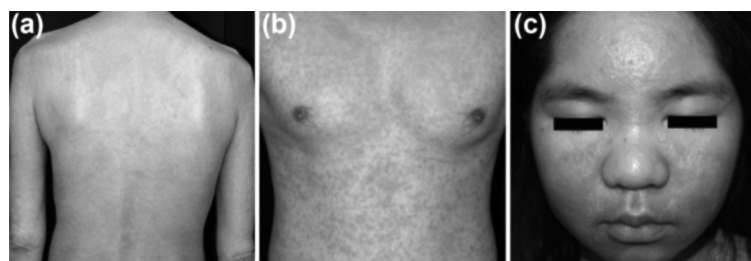
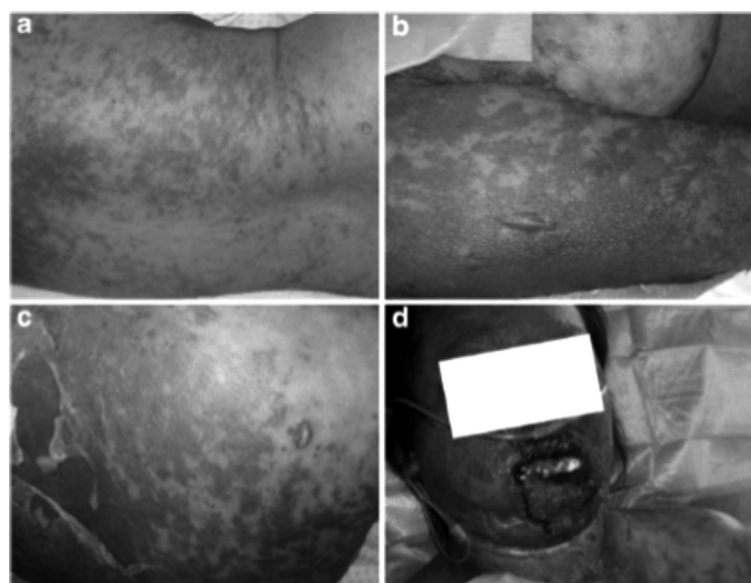


Figura 5. Presentación clínica del SJS/NET. a) Lesiones maculares purpúricas en el tronco. b) Formación de ampollas sobre base de piel purpúrica. c) Desprendimiento de piel extenso. d) Afección de mucosa oral¹⁸



RESULTADOS

Ver tablas 1, 2 y 3.

DISCUSIÓN

De 574 publicaciones identificadas, 27 cumplieron con los criterios de inclusión (figura 2), incluyendo publicaciones provenientes de Argentina (2), Costa Rica (3), Ecuador (2), España (8), Guatemala (4), México (4), Paraguay (3) y Perú (1).

En esta revisión se determinó que la etiopatogenia de las reacciones adversas cutáneas severas incluyó una amplia variedad de medicamentos en su mayoría pertenecientes a los grupos terapéuticos: anticonvulsivos, AINES, inhibidores de la xantina oxidasa, antimicrobianos, antirretrovirales, algunos en asociación farmacológica; todas ellas con un pronóstico entre grave y mortal.

En cuanto a la mortalidad por fármacos, datos recientes indican un aumento en la última década, las tasas de mortalidad por fármacos procedentes de dos metaanálisis indican una prevalencia entre 0,32-5% (IC 95%)^{46,47}. Los datos existentes para la mortalidad debida a fármacos son aún imprecisos por lo que se requieren estudios más amplios y específicos sobre el tema dada su trascendencia en clínica.

De acuerdo con la revisión de medicamentos inductores del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica destacaron los reportes de fenitoína, sulfas y alopurinol. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son clínicamente similares, los cambios afectan <10% de la superficie corporal en el SJS y >30% en NET; cuando se ve compromiso del 15 al 30% de la superficie corporal, se clasifica como un traslape entre ambas entidades (SSJ-NET)⁴⁸, por esta razón fueron analizados en la misma clasificación. Se encontró un reporte atribuido a drogas antineoplásicas únicamente en Guatemala. Los grupos de medicamentos asociados a las reacciones adversas cutáneas severas fueron similares en todos los países en los que se identificó la relación: agente causal-cuadro clínico. Es por eso que se encuentra una similitud en los fármacos relacionados a SJS/NET, DRESS y PEAG entre todos los países que se incluyeron en la investigación.

La gran variabilidad de medicamentos y grupos terapéuticos encontrados en la presente revisión no mostró ninguna tendencia por medicamento o país. Estudios de farmacogenética ha demostrado que existen grupos poblacionales en los que algunas variantes alélicas se expresan con mayor frecuencia que en otras y esto puede incidir de forma directa en la respuesta a los medicamentos cuando estas variantes están implicadas en procesos bioquímicos farmacocinéticos⁴⁹.

En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad asociadas a fármacos, es un claro y conocido ejemplo la relación existente entre la expresión de alelos del gen HLA y el desarrollo de algunas reacciones adversas cutáneas severas, tales como la variante HLA-B*1502 que se asocia al desarrollo de SJS o NET inducido por anticonvulsivantes (carbamazepina o fenitoína), HLA-B*5801 asociado al desarrollo de SJS o NET inducido por alopurinol y HLA-B*5701 asociado a reacción de hipersensibilidad por abacavir⁵⁰. Existe además evidencia que este riesgo aumenta al existir más de un gen implicado, por ejemplo, el riesgo de desarrollar SJS o NET inducido por fenitoína aumenta en pacientes que son portadores de variantes alélicas de CYP2C9 y HLA-B*1502 a la vez⁵¹.

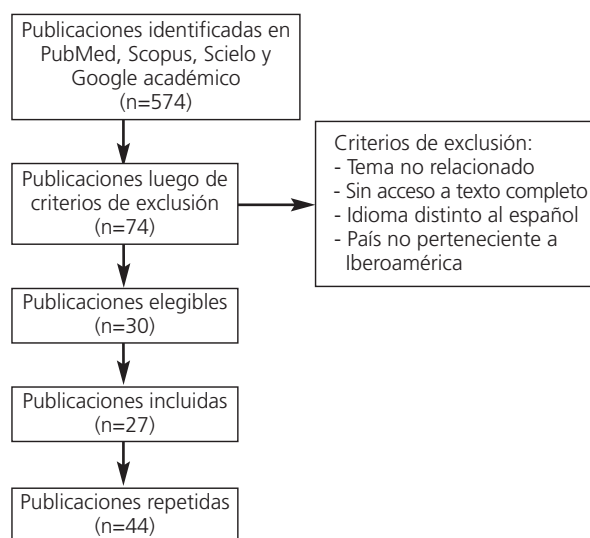
Este comportamiento se ha evidenciado en ciertos grupos poblacionales que pueden definirse como grupos vulnerables, al presentar mayor frecuencia de ciertas variantes alélicas asociadas a reacciones adversas a fármacos. Tal es el caso del alelo HLA-B*1502, que se ha reportado específicamente en ancestros chinos Han asiáticos y se ha atribuido a esto la explicación del alto riesgo de esta población a desarrollar SSJ/NET inducida por carbamazepina, comparado con población caucásica y japonesa. También se conoce el efecto protector que se asocia a la presencia de la variante HLA-B*0702 contra las reacciones adversas graves por carbamazepina específicamente en población caucásica⁵⁰.

También es conocida la relación entre un menor riesgo asociado de padecer el síndrome de hipersensibilidad inducido por abacavir en personas de raza negra y con diagnóstico de VIH, en comparación con individuos caucásicos en las mismas condiciones, que demuestra diferencias étnicas en relación al gen HLA-B*5701⁵².

El gen HLA-B es uno de los más estudiados en la implicación de su expresión en distintas variantes alélicas. La distribución de frecuencias poblacionales de estas variantes demuestra diferencias importantes. La variante HLA-B*15:02 se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones de Asia del Este (6,88%), Asia del Sur y Central (4,64%) y Oceanía (5,37%), encontrándose en nula o muy baja frecuencia en poblaciones de África (0,00%), grupos afroamericanos (0,10%) y caucásicos (0,04%) y americanos (0,16%). La variante HLA-B*15:01 se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones de Asia del Sur y Central (4,49%) y población caucásica (3,23%), encontrándose en baja frecuencia en poblaciones del Medio Oriente (1,70%), América (1,55%), Oceanía (1,11%) y África (0,79%)⁵³.

Esto es importante, ya que permite identificar poblaciones en riesgo, y determinar posibles acciones de seguimiento y vigilancia de reacciones adversas a los medicamentos asociados. En este sentido, el desarrollo de la farmacogenética en la actualidad apunta no solo a determinar los genes asociados a estas reacciones, sino más bien a su aplicación en la práctica clínica al poder predecir la respuesta de un paciente a un medicamento en específico tanto en la eficacia como en la seguridad (medicina personalizada). Este es el caso del abacavir, para el cual la Administración de Medicamentos y Alimentos del gobierno de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han incluido en sus fichas técnicas la necesidad de realizar un screening farmacogenético previo al abordaje terapéutico y la aplicación de las pautas de dosificación de las sociedades profesionales, tales como el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC)⁵⁴. La farmacogenética también se ha constituido y

Figura 6. Flujograma de la búsqueda, identificación y selección de las publicaciones incluidas en la revisión



considerado en la actualidad como una herramienta clínica en farmacovigilancia, recordando que uno de los objetivos de esta disciplina es la identificación de grupos de riesgo y la prevención de reacciones adversas⁵⁵.

Debido a esto es importante el estudio de las relaciones genéticas en poblaciones, que a su vez permitan el desarrollo de nuevas prácticas que permitan prevenir y disminuir los efectos adversos a los medicamentos conociendo el comportamiento tanto poblacional, como individual, sin discriminar el hecho de tratarse de efectos poco frecuentes o conocidos. El coste que el abordaje de reacciones adversas graves puede representar a los sistemas de salud es considerable y, por lo tanto, el disminuirlos o evitarlos podría significar un beneficio económico en los mismos. Es necesario impulsar actividades de farmacovigilancia activa en los servicios de salud, que permitan disponer de información y datos poblacionales para determinar el comportamiento de estas y crear a futuro pautas de tratamiento propias de la región.

Es necesario mencionar que una cuestión importante e inherente a la recolección de reportes sobre reacciones cutáneas severas inducidas por medicamentos es su infra detección⁵⁶. Se sabe que cuando se aplica una monitorización intensiva, en cualquiera de sus variantes, se obtiene un mayor número de reportes comparado a otros métodos de detección, por ejemplo, los casos de notificación voluntaria. Esto puede considerarse una limitación al presente estudio, ya que no se encontró información de estas reacciones en todos los países de la región. Además, debe considerarse que la no existencia de reportes no es indicativa de la ausencia de casos o de la existencia de casos atribuidos a otros medicamentos.

A pesar de ello, se considera que los resultados obtenidos representan un aporte importante al conocimiento de las reacciones cutáneas severas inducidas por medicamentos en Iberoamérica.

Las reacciones cutáneas severas inducidas por medicamentos (SSJ, NET, DRESS y PEAG) son un problema clínico que pasa frecuentemente inadvertido por el personal de salud ya que en algunas ocasiones no está familiarizado con ellas. Es importante socializar estos problemas, ya que representan un interés sanitario, económico y social creciente.

Tabla 1. Distribución de medicamentos inductores a síndrome de Steven Johnson y necrosis epidérmica tóxica reportados en países de Iberoamérica

Reacción cutánea severa	Grupos terapéuticos reportados	Fármacos inductores reportados	País	Referencia
SSJ -NET	Anticonvulsivos, AINES, inhibidores de la xantina oxidasa, antimicrobianos y antirretrovirales	Ácido valproico	Costa Rica ²⁴	(Wu Hsieh, S., 2011)
		Etoricoxib	Ecuador ²⁵	(Núñez, J. G., 2017)
		Fenitoína, amoxicilina, lamotrigina, cotrimoxazol y alopurinol	España ²⁶	(Ordóñez Fernández, L., 2013)
		Fenitoína, alopurinol, sulfametoxazol asociado a trimetoprim, lamotrigina, amoxicilina asociada o no a ácido clavulánico y metamizol	España ²⁷	(Posa Podean, D., 2016)
		Sulfamidas, anticonvulsivantes, oxicam, pirazolona, alopurinol y nevirapina	España ²⁸	(Duong, T., et al, 2010)
		Trimetropin-sulfametoxazol	Guatemala ²⁹	(Andrade, K. O. N. F., et al, s.a)
		Antineoplásicos	Guatemala ³⁰	(Chang, P., 2010)
		Dexketoprofeno	Guatemala ³¹	(Rivas Ovalle, D. G., 2014)
		Oxicam, alopurinol, nevirapina y diclofenaco	México ³²	((Hua, C., & Valeyrie-Allanore, L., 2018)
		Trimetropin sulfametoxazol, sildenafil, diclofenaco, etoricoxib, furosemida, ceftriaxona, carbamacepina, fenobarbital, ciprofloxacino y ofloxacino	México ³³	(Martínez Cabriales, et al, 2015)
		Trimetoprim sulfametoxazol y nimesulide	México ³⁴	(Sánchez-Michaca, V. J., et al, 2009)
Levetiracetam, ácido valproico y lamotrigina	Paraguay ³⁵	(Noceda, L. A. C., et al, 2014)		

NET: necrólisis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens Johnson.

Tabla 2. Distribución de medicamentos inductores a síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos reportados en países de Iberoamérica

Reacción cutánea severa	Grupos terapéuticos reportados	Fármacos inductores reportados	País	Referencia
DRESS	Anticonvulsivos, antimicrobianos, inhibidores de la xantina oxidasa y sales de oro	Carbamazepina, lorazepam y prometazina	Argentina ³⁶	(Cuellar, L., et al, 2007)
		Carbamazepina, alopurinol, dapsona, lamotrigina, fenobarbital y fenitoína	Costa Rica ³⁷	(Gómez Cerdas, et al, 2019)
		Sulfonamidas	Costa Rica ²⁴	(Wu Hsieh, S., 2011)
		Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, sulfamidas, minociclina, alopurinol	España ²⁸	(Duong, T., & Valeyrie-Allanore, L., 2010)
		Penicilinas y sulfas	Guatemala ³⁸	(Vásquez Acabajón, M. V., 2015)
		Amoxicilina, carbamazepina	México ³⁹	(Osuna, J. O., et al, 2013)
		Ácido valproico y lamotrigina	Paraguay ³⁵	(Noceda, L. A. C., et al, 2014)

DRESS: síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos..

Tabla 3. Distribución de medicamentos inductores a pustulosis exantémica aguda generalizada reportados en países de Iberoamérica

Reacción cutánea severa	Grupos terapéuticos reportados	Fármacos responsables	País	Referencia
PEAG	Antimicrobianos, antagonistas de canales de calcio, anticonvulsivos, inhibidores de la xantina oxidasa, inhibidores de proteasas y AINES	Amoxicilina-clavulánico	Argentina ⁴⁰	(Meneses, M. S., et al, 2012)
		Cloxacilina	Ecuador ⁴¹	(Calle, J. F. J., et al, 2019)
		Amoxicilina y pristinamicina	España ³²	(Hua, C., et al, 2018)
		Paracetamol	España ⁴²	(Messeguer, F., et al, 2011)
		Diltiazem	España ⁴³	(Fernández-Ruiz, M., 2009)
		Diltiazem, hidroxycloquina, pristinamicina, aminopenicilina, terbinafina, ampicilina	España ²⁸	(Duong, T., et al, 2010)
		Paracetamol e ibuprofeno	Paraguay ⁴⁴	(Acosta, R., Aquino, N., et al, 2014)
		Terbinafina	Perú ⁴⁵	(Di Martino, B., et al, 2012)

PEAG: pustulosis exantémica aguda generalizada.

Agradecimientos: Esta investigación fue desarrollada en la Facultad de Química Biológica de la Universidad Mariano Gálvez de Guatemala y contó con el apoyo de la Decana Rebeca Méndez, Directora del Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas (I2QB3).

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

BIBLIOGRAFÍA

- Bolte, M. C. (2011). Reacciones medicamentosas severas en piel. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22(6), 757-765.
- Bellón, T. (2019). Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. In *Drug Safety*. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00825-2>.
- Coombs, R.R.A., Gell, P. G. H. (1968). Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. *Clinical Aspects of Immunology*.
- Zambarnardi A, Label M. (Zambarnardi, 2018) Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermosifiliogr*. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.017>.
- Sidoroff, A., Dunant, A., Viboud, C., Halevy, S., Bavincq, J. N. B., Naldi, L., Mockenhaupt, M., Fagot, J. P., & Roujeau, J. C. (2007). Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - Results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>.
- Roujeau, J. C., Haddad, C., Paulmann, M., & Mockenhaupt, M. (2014). Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. In *Immunology and Allergy Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.04.012>.
- Mockenhaupt, M. (2012). Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. In *Adverse Cutaneous Drug Eruptions*. <https://doi.org/10.1159/000335612>.
- Lerch, M., Mainetti, C., Terziroli Beretta-Piccoli, B., & Harr, T. (2018). Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8654-z>.
- Walsh, S., Diaz-Cano, S., Higgins, E., Morris-Jones, R., Bashir, S., Bernal, W., & Creamer, D. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.12081>.
- Kardaun, S. H., Sekula, P., Valeyrie-Allanore, L., Liss, Y., Chu, C. Y., Creamer, D., Sidoroff, A., Naldi, L., Mockenhaupt, M., & Roujeau, J. C. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>.
- Shiohara, T., Kano, Y., Takahashi, R., Ishida, T., & Mizukawa, Y. (2012). Drug-induced hypersensitivity syndrome: Recent advances in the diagnosis, pathogenesis and management. *Chemical Immunology and Allergy*. <https://doi.org/10.1159/000335624>.
- Ortonne, N. (2016). Is DRESS syndrome a single entity or within a spectrum of adverse reactions to drug? In *British Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/bjd.14986>.
- Chen, Y.-C., Chiu, H.-C., & Chu, C.-Y. (2010). Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Archives of Dermatology*. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.198>.
- Cho, Y. T., Yang, C. W., & Chu, C. Y. (2017). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms18061243>.
- Morel, E., Escamochero, S., Cabañas, R., Díaz, R., Fiandor, A., & Bellón, T. (2010). CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.030>.
- Dodiuk-Gad, R. P., Chung, W. H., Valeyrie-Allanore, L., & Shear, N. H. (2015). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. In *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0158-0>.
- Olson, D., Watkins, L. K. F., Demirjian, A., Lin, X., Robinson, C. C., Pretty, K., Benitez, A. J., Winchell, J. M., Diaz, M. H., Miller, L. A., Foo, T. A., Mason, M. D., Lauper, U. L., Kupfer, O., Kennedy, J., Glodé, M. P., Kutty, P. K., & Dominguez, S. R. (2015). Outbreak of mycoplasma pneumoniae-associated stevens-johnson syndrome. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0278>.
- Hsu, D. Y., Brieve, J., Silverberg, N. B., & Silverberg, J. I. (2016). Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *Journal of Investigative Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.023>.
- Mittmann, N., Knowles, S. R., Koo, M., Shear, N. H., Rachlis, A., & Rourke, S. B. (2012). Incidence of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV Cohort. *American Journal of Clinical Dermatology*. <https://doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000>.
- Sekula, P., Dunant, A., Mockenhaupt, M., Naldi, L., Bouwes Bavincq, J. N., Halevy, S., Kardaun, S., Sidoroff, A., Liss, Y., Schumacher, M., & Roujeau, J. C. (2013). Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>.
- Yang, C. W., Cho, Y. T., Chen, K. L., Chen, Y. C., Song, H. L., & Chu, C. Y. (2016). Long-term sequelae of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereologica*. <https://doi.org/10.2340/00015555-2295>.
- Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. (2005) *Dermatología*. 1ª ed, Madrid, Elsevier, 2005:333-353.
- Callen J, Jorizzo J, Bolognia J, Piette W, Zone J. (2011). Signos cutáneos de las enfermedades sistémicas. 4ª edición, Barcelona, Elsevier, 2011:401-410.
- Wu Hsieh, S. (2011). Síndrome de DRESS y Síndrome de Steven Johnson. *Medicina Legal de Costa Rica*, 28(1), 65-69.
- Núñez, J. G. (2017). Síndrome de Stevens Johnson por consumo de Aines (Bachelor's thesis, Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Psicología Clínica).

26. Ordóñez Fernández, L. (2013). La notificación espontánea de casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme asociada a medicamentos.
27. Posa Podean, D. (2016). Reacciones cutáneas graves asociadas a medicamentos: Análisis del registro PIELenRed.
28. Duong, T., & Valeyrie-Allanore, L. (2010). Toxidermias. EMC - Tratado de Medicina, 14(3), 1-13. doi:10.1016/s1636-5410(10)70497-9.
29. Andrade, K. O. N. F., Erazo, E. M. A., & García, T. E. E. Trimetoprim-sulfametoxazol: un caso de necrólisis epidérmica tóxica. Asociación de medicina interna de Guatemala, 21.
30. Chang, P. (2010). Surcos de Beau. Reporte de 20 casos. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica, 8(4), 236-240.
31. Rivas Ovalle, D. G. (2014). Comparación de la evolución clínica postoperatoria a la administración de dexketoprofeno, una hora pre y postoperatoriamente a la extracción quirúrgica de terceros de la Universidad de San Carlos de Guatemala (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala).
32. Hua, C., & Valeyrie-Allanore, L. (2018). Síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell. EMC-Dermatología, 52(2), 1-9.
33. Martínez Cabriales, S. A., Gómez Flores, M., & Ocampo Candiani, J. (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Gac Med Mex, 151(6), 777-87.
34. Sánchez-Michaca, V. J., Sánchez-Torres, R., del Pilar Espinosa-Dzib, M., Jiménez-Urueta, P. S., & García-Galavis, J. L. (2009). Necrólisis epidérmica tóxica tratada con inmunoglobulina. Informe de un caso. Acta Pediátrica de México, 30(2), 104-108.
35. Noceda, L. A. C., Morínigo, E. A., Vega, L. M., de Recalde, L. R., Morel, Z., & de Giménez, M. P. (2014). Síndrome DRESS y necrólisis epidérmica tóxica por el uso de lamotrigina: a propósito de dos casos. Pediatría (Asunción), 41(2), 131-138.
36. Cuellar, L., Sehtman, A., Del Sel, J. M., Allevato, M., & Cabrera, H. (2007). Síndrome DRESS desencadenado por psicofármacos. Act Terap Dermatol, 30, 304.
37. Cerdas, M. T. G., Morales, T. M. C., & Jiménez, O. U. (2019). DRESS syndrome: diagnostic and therapeutic approach. Revista Médica Sinergia, 4(06), 60-72.
38. Vásquez Acajábón, M. V. (2015). Farmacodermias en pacientes Hospitalizados (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala).
39. Osuna, J. O., Bahena, M. E. T., Herera, A. V., Cortés, E. R., & Cedillos, C. M. (2013). Reacción por drogas con eosinofilia: síndrome DRESS, un gran simulador. Dermatología cosmética, médica y quirúrgica, 11(2), 142-147.
40. Meneses, M. S., Copparoni, C., Samper, A., Mendez, D., & Valdemoros, P. (2012). Pustulosis exantemática aguda generalizada: Presentación de un caso y revisión de la literatura. Revista argentina de dermatología, 93(1), 00-00.
41. Calle, J. F. J., Gavilanez, N. M. J., Bohórquez, F. A. B., & Vergara, J. S. C. (2019). Lesiones de la piel en pacientes de la unidad de terapia intensiva. RE-CIMUNDO, 3(3 ESP), 498-512.
42. Messeguer, F., Agustí-Mejías, A., Requena, C., & Pérez-Ferriols, A. (2011). Claves diagnósticas de la pustulosis exantemática aguda generalizada. Piel, 26(1), 7-11.
43. Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F., García-Ruiz, F., & Rodríguez-Peralto, J. (2009). Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por diltiazem: presentación de un caso y revisión de la literatura. ActasDermo-Sifiliográficas, 100(8), 725-727.
44. Acosta, R., Aquino, N., Rivelli, V., Gorostiaga, G., Celías, L., Mendoza, G., & Aldama, A. (2014). Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de dos casos pediátricos. Pediatría (Asunción), 41(1), 45-49.
45. Di Martino, B., Riveros, R., Medina, R., Knopfmacher, O., Rodríguez, M., & Bolla, L. (2012). Pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG): presentación de tres casos. Gac Dermatol, 7(1), 19-23.
46. Eaton, L. (2002). Adverse reactions to drugs increase. BMJ: British Medical Journal: International Edition, 324(7328), 8-8.
47. Puche Cañas, E., & Luna del Castillo, J. D. (2007). Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. In Anales de medicina interna (Vol. 24, No. 12, pp. 574-578). Arán Ediciones, SL.
48. Chaves, A. L., & Coto, J. F. N. (2013). Enfermedades dermatológicas que requieren un manejo similar a las quemaduras. Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD, 3(1).
49. Ortega, V. E., & Meyers, D. A. (2014). Pharmacogenetics: Implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. In Journal of Allergy and Clinical Immunology. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.040>.
50. Chung, W. H., & Hung, S. I. (2010). Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Allergology International. <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0261>.
51. Caudle, K. E., Rettie, A. E., Whirl-Carrillo, M., Smith, L. H., Mintzer, S., Lee, M. T., Klein, T. E., & Callaghan, J. T. (2014). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. In Clinical Pharmacology and Therapeutics. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.159>.
52. Chaponda, M., & Pirmohamed, M. (2011). Hypersensitivity reactions to HIV therapy. British Journal of Clinical Pharmacology. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03784.x>.
53. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 Update. Supplemental Table S1. Frequencies of alleles in major racial/ethnic groups.
54. Dean, Laura. 2012. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype.
55. Bondon-Guitton, E., Despas, F., & Becquemont, L. (2016). The contribution of pharmacogenetics to pharmacovigilance. Therapie, 71(2), 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.004>.
56. Belton, K. J., & European Pharmacovigilance Research Group. (1997). Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. European journal of clinical pharmacology, 52(6), 423-427.

Revisión bibliográfica sobre la Gestión Integral de la Farmacoterapia en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología

ALAÑÓN PARDO MM¹, MARTÍN CLAVO S²

1 Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga (España)

Fecha de recepción: 06/09/2021 - Fecha de aceptación: 11/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200014>

RESUMEN

Objetivo: Explorar la literatura científica sobre las intervenciones farmacéuticas (IF) y la Gestión Integral de la Farmacoterapia (GIF) brindada por farmacéuticos en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT).

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos originales y revisiones, publicados en inglés o castellano, hasta el 17 de junio de 2021, cuyo tema principal fueran las IF en pacientes hospitalizados en COT. Bases de datos consultadas: Medline, Cochrane Library y Scielo. Términos empleados: "Orthopedics", "Traumatology", "orthopedic surgery", "orthopedic trauma", "Medication Therapy Management", "Pharmacy Service, Hospital", "Pharmacists", "Medication Reconciliation", "Pharmaceutical Care", "Clinical Pharmacy". La IF fue considerada GIF cuando implicaba una revisión profunda de la medicación del paciente (Valoración inicial/"Assessment"), evaluando indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento/adherencia de cada uno de los medicamentos, y comprobando que todas sus ne-

cesidades farmacoterapéuticas estuvieran cubiertas. La implantación de la GIF fue considerada completa cuando además se realizaba un plan de cuidados farmacoterapéutico ("Care Plan") y evaluación/seguimiento ("Follow up-evaluation").

Resultados: Se seleccionaron 29 artículos, principalmente estudios observacionales descriptivos (51,7%). La mayoría fueron publicados en Estados Unidos (27,6%) y España (20,7%). IF mayoritarias: conciliación de medicación (55,2%), revisión de medicación (44,8%), seguimiento farmacoterapéutico (SFT) (34,5%), manejo del dolor físico postquirúrgico (27,6%) y evaluación/reducción de riesgos (27,6%).

La GIF fue analizada en cinco referencias bibliográficas (17,2%); siendo su implantación completa solamente en tres (10,3%).

Conclusiones: La presente revisión bibliográfica sintetiza las principales IF en pacientes hospitalizados en COT, destacando: conciliación de medicación, revisión de medicación y SFT.

La GIF todavía se encuentra escasamente implementada en estos pacientes.

Palabras clave: Intervenciones farmacéuticas, Gestión Integral de la Farmacoterapia, Cirugía Ortopédica, Traumatología, Hospital.

Literature review on Medication Therapy Management in patients admitted to Orthopedic Surgery and Trauma Departments

SUMMARY

Objective: To review the scientific literature on Pharmaceutical Interventions (PIs) and Medication Therapy Management (MTM) by pharmacists in patients admitted to Orthopedic Surgery and Trauma (OST) Departments. **Methods:** A search was conducted of Medline, Cochrane Library, and Scielo databases for original articles and reviews on PI in adults (≥ 18 yrs) hospitalized in OST published in English or Spanish up to June 17 2021. Search terms were: "orthopedics", "traumatology", "orthopedic surgery", "orthopedic trauma", "medication therapy ma-

agement", "pharmacy service, hospital", "pharmacists", "medication reconciliation", "pharmaceutical care", "clinical pharmacy". Titles and abstracts of retrieved items were examined.

A PI was considered MTM when part of a more in-depth review of the patient's medication, evaluating the indication, effectiveness, safety, and treatment adherence for each medication and ensuring that all pharmacotherapeutic needs were covered (Assessment). MTM implementation was considered complete when plans for pharmacotherapy care (Care Plan) and follow-up

(Follow-up evaluation) were developed.

Results: The review included 29 articles, mainly descriptive observational studies (51.7%). The majority were published in the USA (27.6%) or Spain (20.7%). The most frequent PIs were: medication reconciliation (55.2%); medication review (44.8%); pharmacotherapeutic follow-up (34.5%); post-surgical physical pain management (27.6%); health education (27.6%); and risk assessment/reduction (27.6%). MTM was analyzed in five retrieved articles (17.2%) and its complete implementation in only three (10.3%). **Conclusions:** This literature review compiles the main PIs implemented in patients hospitalized in OST, highlighting medication reconciliation, medication review, and pharmacotherapeutic follow-up. MTM implementation remains scarce in these patients.

Key words: Pharmaceutical Intervention, Medication Therapy Management, Orthopedic Surgery, Trauma, Hospital.

INTRODUCCIÓN

La "calidad asistencial" consiste en la provisión de servicios sanitarios a los pacientes para obtener resultados en salud óptimos. Esto implica que la atención sanitaria debe ser efectiva, segura, eficiente, accesible, equitativa y centrada en las personas¹. Entre sus líneas generales, se encuentran la "calidad farmacoterapéutica" y la "seguridad" en el paciente².

Los servicios farmacéuticos hospitalarios están avanzando hacia la mejora de la calidad de la farmacoterapia y la seguridad de los pacientes ingresados. Entre las intervenciones del farmacéutico clínico en el ámbito hospitalario, se encuentra la "conciliación de la medicación". Se trata de un proceso estandarizado para comparar y resolver las posibles discrepancias entre la medicación domiciliar del paciente y las prescripciones realizadas con posterioridad a las transiciones asistenciales. Teniendo en cuenta su impacto en la resolución de los errores de medicación (EM), la conciliación debe plantearse como un objetivo estratégico para asegurar la calidad asistencial de los pacientes atendidos en nuestros hospitales³⁻⁷.

Como parte de la mejora de la "calidad asistencial", los farmacéuticos están logrando la incorporación del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) a sus actividades asistenciales en los hospitales^{8,9}. El SFT se define como "la práctica en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con los demás profesionales sanitarios, con el fin de alcanzar resultados que mejoren la salud de los pacientes"^{10,11}.

Asimismo, el SFT está avanzando hacia la "Gestión Integral de la Farmacoterapia" (GIF) (traducción del término "*Medication Therapy Management*" y, más recientemente, "*Comprehensive Medication Management*"). La GIF es un servicio o grupo de servicios brindado por los profesionales sanitarios, incluyendo los profesionales farmacéuticos, que busca "satisfacer todas las necesidades farmacoterapéuticas del paciente, comprobando que cada medicamento prescrito sea el más adecuado, efectivo y seguro posibles, y sea utilizado de forma correcta, para cada problema de salud o condición clínica"¹⁰⁻¹⁸. En este modelo se integran diferentes profesionales para brindar un enfoque holístico como lo puede ser el modelo bio-psico-social para optimizar la farmacoterapia de los pacientes. Esto implica el establecimiento de una relación farmacéutico – equipo de salud de la que se beneficie el paciente. Además, la GIF se enriquece cuando se tienen en cuenta los denominados "*Patients Reported Outcomes*", es decir, los propios resultados percibidos y explicados por los pacientes¹⁹, permitiendo comprender el punto de vista propio de los pacientes sobre sus tratamientos y sus problemas de salud. En este sentido, la GIF va avanzando hacia la exploración de la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes, entendida como el resultado de todos los acontecimientos en la vida de una persona o en su entorno que afectan a su terapia con medicamentos. Esta experiencia personal influye en las actitudes, expectativas, creencias, motivaciones, preocupaciones y comportamientos de la persona sobre su farmacoterapia¹⁵.

Para que el servicio de la GIF sea efectivo, el proceso asistencial centrado en el paciente debe completarse en tres etapas: 1º) valoración inicial ("*Assessment*") de la farmacoterapia, 2º) elaboración de un plan de cuidados farmacoterapéutico ("*Care Plan*") con el paciente y con el equipo de profesionales sanitarios; y 3º) evaluación y seguimiento del plan de cuidados ("*Follow up evaluation*")⁹⁻¹¹.

Por otra parte, los servicios de farmacia hospitalarios participan en acciones específicas facilitadoras de la GIF, como son: la puesta en marcha de protocolos farmacoterapéuticos en la práctica clínica, políticas de uso racional de los medicamentos en el hospital, implantación o desarrollo de tecnologías sanitarias, etc.

Los problemas farmacoterapéuticos (PFT) de los pacientes hospitalizados pueden ser distintos en función de los servicios clínicos en los que ingresan y sus comorbilidades. Se ha descrito una mayor incidencia de EM en pacientes quirúrgicos con respecto a la observada en los pacientes ingresados en servicios médicos debido a múltiples factores, como el menor conocimiento sobre la farmacoterapia de las enfermedades crónicas por parte de los facultativos que trabajan en los servicios quirúrgicos, las posibles interacciones farmacológicas entre los medicamentos domiciliarios de los pacientes con los anestésicos, y la necesidad de establecer una dieta absoluta debida a las cirugías o procedimientos quirúrgicos, lo cual dificulta la administración oral de los medicamentos²⁰.

Los pacientes hospitalizados en servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT) constituyen un grupo de población vulnerable a los problemas relacionados con la farmacoterapia y suelen presentar elevada morbilidad, largas estancias hospitalarias y una lenta recuperación funcional, especialmente en el caso de complicaciones intrahospitalarias. Estos pacientes suelen estar polimedificados antes, durante y después de la intervención quirúrgica, destacando la terapia antimicrobiana, anestésica, antitrombótica y analgésica, entre otras²¹.

Por otra parte, las fracturas óseas, relacionadas con la edad, la osteoporosis, la polimedicación y las caídas, son frecuentemente el motivo principal de ingreso hospitalario en COT para su tratamiento quirúrgico²²⁻²⁷. Estas fracturas suponen un elevado impacto social después del alta hospitalaria, especialmente en pacientes ancianos, debido a los posibles requerimientos de las ayudas técnicas y cuidadores en estos pacientes, o la incapacidad funcional. Por estos motivos, la GIF brindada a pacientes hospitalizados en COT debería incluir la valoración integral del riesgo de caídas, el abordaje terapéutico de la osteoporosis y la optimización de la farmacoterapia, con especial atención a los pacientes ancianos y polimedificados.

En las personas que reciben cirugía ortopédica y traumatólogica, sus principales preocupaciones están relacionadas con su "calidad de vida relacionada con la salud" (CVRS), su estado psicológico, el dolor físico, la recuperación de la capacidad funcional y el temor a las caídas^{28,29}. Las fracturas óseas se relacionan habitualmente con un empeoramiento de la CVRS durante el período postquirúrgico^{30,31}.

Un trabajo ha demostrado el rol del farmacéutico en la exploración de la experiencia farmacoterapéutica en pacientes ortopédicos, mostrando una baja percepción de los pacientes en cuanto a los riesgos de sus medicamentos antiinflamatorios³². Sin embargo, este estudio se llevó a cabo en una consulta de cirugía ortopédica ambulatoria (pacientes no hospitalizados).

Existen estudios, realizados en pacientes no ortopédicos/traumatológicos, que han demostrado la efectividad de la implantación del servicio de la GIF en la mejoría de la salud y calidad de vida en los pacientes atendidos³³, y en la evaluación y comprensión de su experiencia farmacoterapéutica³⁴.

Aunque varios autores han descrito las intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes hospitalizados en servicios de COT, éstas se han publicado de forma aislada y no se dispone de información consolidada sobre el tema. Por este motivo, surge la necesidad de realizar esta revisión bibliográfica sobre la participación del farmacéutico clínico en el abordaje

de pacientes hospitalizados en COT, el grado de implantación de la GIF y los resultados de las intervenciones llevadas a cabo por los farmacéuticos en los servicios de COT.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica fueron:

1. Explorar la literatura científica sobre las intervenciones del farmacéutico clínico en pacientes hospitalizados en los servicios de COT.
2. Conocer el grado de implantación de la GIF brindada por los farmacéuticos a estos pacientes, así como los resultados derivados de las intervenciones farmacéuticas.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de artículos originales y revisiones, publicados en lengua castellana o inglesa hasta el 17 de junio de 2021, con acceso a resumen y texto completo, y cuyo tema principal fueran las actividades/intervenciones realizadas por farmacéuticos en pacientes hospitalizados de COT. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Cochrane Library y Scielo. Se consideraron como descriptores más adecuados los siguientes términos MeSH: "Orthopedics", "Traumatology", "Medication Therapy Management", "Pharmacy Service, Hospital", "Pharmacists" y "Medication Reconciliation". Además, se determinaron descriptores que no son términos MeSH relacionados con la atención farmacéutica y la farmacia clínica ("Pharmaceutical Care", "Clinical Pharmacy"), o bien, relacionados con la cirugía ortopédica ("orthopedic", "orthopedic surgery", "orthopedic trauma").

La tabla 1 muestra las ecuaciones de búsqueda y los filtros aplicados para cada una de las bases de datos consultadas.

La búsqueda se amplió manualmente mediante la revisión de las referencias bibliográficas de los artículos considerados más relevantes.

Selección de los artículos

El proceso de selección de artículos fue llevado a cabo por un investigador aplicando los criterios de inclusión (tabla 2) y los criterios de exclusión (tabla 3) en base al título y resumen del artículo.

Análisis de los artículos

El análisis de la información obtenida se sintetizó de forma cualitativa. Para cada estudio se recogieron los siguientes datos: autor principal, año y país de publicación, objetivo principal, tipo del estudio según el diseño [estudio observacional descriptivo o analítico, estudio cuasi-experimental con/sin grupo control, ensayo clínico aleatorizado (ECA), revisión narrativa o revisión sistemática] y según el número de centros participantes (unicéntrico/multicéntrico), características de la muestra estudiada, resumen de la intervención farmacéutica y principales resultados.

Las intervenciones farmacéuticas se agruparon en las siguientes categorías de análisis:

- Conciliación de la medicación al ingreso y/o al alta hospitalaria.
- Revisión de la medicación: evaluación de la farmacoterapia o las prescripciones médicas.
- SFT (presencial o telefónico): seguimiento o monitorización del tratamiento farmacológico durante el ingreso y/o después del alta hospitalaria (detección, prevención y resolución de PFT, de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y los

demás profesionales sanitarios).

- Evaluación y reducción de riesgos:
 - Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV): Profilaxis de ETV.
 - Riesgo de infección quirúrgica: Profilaxis antimicrobiana.
 - Riesgo de otras complicaciones quirúrgicas: Manejo perioperatorio de la medicación crónica.
 - Riesgo de delirio, caídas y/o fracturas óseas en pacientes susceptibles: Manejo de medicación sedante y/o anti-colinérgica; optimización del tratamiento para la osteoporosis.
- Manejo del dolor físico con analgésicos.
- Educación sanitaria al paciente.
- Formación a profesionales de la salud.
- Asistencia farmacéutica a la prescripción médica.
- Desarrollo/implantación de sistemas de información y de soporte de decisiones clínicas (protocolos clínicos y/o farmacoterapéuticos; tecnologías sanitarias: historia clínica electrónica y programas de prescripción electrónica asistida).

Por otra parte, se analizó si la intervención había supuesto la creación/formación de equipos multidisciplinares con la participación activa del farmacéutico.

La intervención farmacéutica fue considerada GIF cuando implicaba la revisión profunda de toda la medicación del paciente (Valoración inicial o "Assessment"), evaluando todas las dimensiones (indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento/adherencia) de cada uno de los medicamentos que utilizaba el paciente, y comprobando que todas sus necesidades farmacoterapéuticas estuvieran cubiertas. En cambio, no se consideró GIF cuando la revisión de la medicación se centraba solamente en un grupo concreto de medicamentos, o bien, cuando se trataba de una evaluación parcial de la farmacoterapia del paciente, que no analizaba todas las dimensiones para cada uno de sus medicamentos.

La implantación de la GIF fue considerada completa cuando además se elaboraba un plan de cuidados farmacoterapéuticos ("Care Plan") para el paciente y se realizaba evaluación o seguimiento del plan ("Follow up-evaluation").

Los resultados de la intervención farmacéutica se clasificaron en los siguientes grupos:

• Resultados clínicos

- Detección y resolución de EM, PFT y/o prescripciones potencialmente inapropiadas (PPI).
- Disminución del número de medicamentos o dosis.
- Detección y resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos.
- Resolución de problemas de salud o condiciones clínicas.
- Disminución de complicaciones post-quirúrgicas.
- Cumplimiento/persistencia terapéutica.
- Utilización de los recursos sanitarios (estancia hospitalaria, visitas a urgencias, reingresos hospitalarios y/o visitas a consultas médicas).
- Mortalidad.

• Resultados humanísticos

- Resultados percibidos por los pacientes ("Patient Reported Outcomes").
- CVRS.
- Satisfacción de los pacientes y/o profesionales.

• Resultados económicos

- Costes sanitarios.
- El efecto de la intervención farmacéutica sobre los resultados fue clasificado como: "favorable", "desfavorable" o "sin evidencia demostrada".

Tabla 1. Bases de datos y ecuaciones de búsqueda utilizadas

Base de datos	Descriptor y ecuación de búsqueda
MEDLINE	"pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms]
	"Traumatology"[MeSH Terms] OR "Orthopedics"[MeSH Terms]
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms]) AND ("Traumatology"[MeSH Terms] OR "Orthopedics"[MeSH Terms])
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms] OR "clinical pharmacy"[All Fields] OR "pharmaceutical care"[All Fields]) AND ("Orthopedics"[MeSH Terms] OR "Traumatology"[MeSH Terms] OR "orthopedic"[All Fields] OR "orthopedic surgery"[All Fields] OR "orthopedic trauma"[All Fields])
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms] OR "clinical pharmacy"[All Fields] OR "pharmaceutical care"[All Fields]) AND ("Orthopedics"[MeSH Terms] OR "Traumatology"[MeSH Terms] OR "orthopedic"[All Fields] OR "orthopedic surgery"[All Fields] OR "orthopedic trauma"[All Fields]) Filters applied: Abstract, English, Spanish, Humans
Cochrane Library	("Pharmaceutical services"[Mesh] OR "Pharmacists"[Mesh] OR "Medication Therapy Management"[Mesh] OR "Medication Reconciliation"[Mesh] OR "clinical pharmacy"[KW] OR "Pharmaceutical Care"[KW]) AND ("Traumatology" [Mesh]) OR "Orthopedics"[Mesh] OR "orthopedic"[KW] OR "orthopedic surgery"[KW] OR "orthopedic trauma"[KW])
SCIELO	trauma\$ AND pharmac\$

Tabla 2. Criterios de inclusión

Variables	Criterios de inclusión
Intervención	- Gestión Integral de la Farmacoterapia - Actividades con participación activa del farmacéutico/intervenciones farmacéuticas
Población	- Pacientes adultos (≥ 18 años) hospitalizados en servicios/unidades de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Idioma	- Artículos publicados en lengua inglesa o castellano
Tipo de estudio	- Artículos originales y revisiones

Tabla 3. Criterios de exclusión

Variables	Criterios de exclusión
Intervención	- Artículos no relacionados con temática objetivo (Intervenciones/actividades farmacéuticas y/o Gestión Integral de la Farmacoterapia con participación activa del farmacéutico)
Población	- Pacientes no hospitalizados (ambulatorios, externos, de farmacia comunitaria o de centros sociosanitarios). - Pacientes pediátricos. - Pacientes críticos traumatológicos (ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos)
Idioma	- Artículos no disponibles en lengua inglesa o castellano
Tipo de estudio	- Protocolos de investigación - Publicaciones diferentes a artículos originales y revisiones (editoriales, libros y capítulos de libro, noticias, comentarios...)
Artículos duplicados	- Artículos repetidos en distintas bases de datos
No disponibilidad de resumen/texto completo	- Artículos con resumen no disponible - Artículos sin posibilidad de acceso al texto completo

RESULTADOS

Descripción de la búsqueda y selección de artículos

Para cada base de datos, la tabla 4 describe el número de artículos recuperados según combinaciones de descriptores y ecuaciones de búsquedas.

Se identificaron un total de 113 referencias bibliográficas en las bases de datos consultadas (figura 1): Medline [n= 83 (73,5%)], Scielo [n=24 (21,2%)] y Cochrane Library [n=6 (5,3%)]. Se eliminó una referencia porque estaba duplicada en dos bases de datos. 8 referencias fueron recuperadas manualmente. Se eliminaron 4 artículos por no ser posible el acceso al texto completo. De los 116 artículos restantes, válidos para la revisión del título y los resúmenes, se eliminaron 87 por cumplir criterios de exclusión. Finalmente, se seleccionaron 29 artículos para la lectura sistemática de su texto completo y análisis.

Descripción de los artículos seleccionados

Se incluyeron 29 artículos en la revisión (figura 1). En el Anexo I, se explican cada uno de los artículos seleccionados.

El 48,3% de las referencias se publicaron entre 2016 y 2020. El 65,5% de las publicaciones se relacionó con actividades/intervenciones farmacéuticas realizadas principalmente en Estados Unidos (EE.UU.), España y Francia. El 51,7% de las publicaciones fueron estudios observacionales descriptivos. La mayoría (89,7%) fueron unicéntricos. Durante la búsqueda no se encontraron revisiones sistemáticas que respondieran a nuestro objetivo.

El 72,4% de las referencias incluyeron solamente pacientes hospitalizados en COT; el resto, incluyeron pacientes hospitalizados tanto en COT como en otros servicios. En el 13,8% de las referencias, se incluyeron solamente pacientes con ≥ 65 años (tabla 5).

Intervenciones farmacéuticas en pacientes hospitalizados en COT

En las unidades o servicios de hospitalización de COT, las actuaciones más habituales de los farmacéuticos consistieron en la conciliación de la medicación de los pacientes al ingreso y/o alta hospitalaria (55,2%), la revisión de la medicación (44,8%) y el SFT (34,5%) (tabla 6). Estas intervenciones farmacéuticas se realizaron al ingreso y/o durante el ingreso hospitalario con mayor frecuencia que después del alta hospitalaria.

El 27,6% de las referencias bibliográficas analizaron el rol del farmacéutico en la evaluación y reducción de riesgos en el paciente quirúrgico traumatológico. En este sentido, la profilaxis de ETV (17,2%) y el manejo perioperatorio de la medicación crónica (10,3%) fueron las actividades realizadas con mayor frecuencia.

También se encontraron referencias relacionadas con el manejo del dolor físico con analgésicos (27,6%), la educación sanitaria al paciente (27,6%) y el desarrollo/implantación de sistemas de información y de soporte de decisiones clínicas (27,6%). Esta última actividad fue relacionada principalmente con el desarrollo de guías y/o protocolos sobre la utilización de analgésicos (75,0%), trombotoprofilaxis (12,5%) y manejo perioperatorio de la medicación (12,5%).

En el 27,6% de las publicaciones, la intervención farmacéutica había supuesto la formación de equipos multidisciplinares con la participación activa del farmacéutico.

Grado de implantación de la GIF brindada por farmacéuticos en pacientes hospitalizados en COT

La intervención farmacéutica fue considerada GIF en el 17,2% de las publicaciones seleccionadas (tabla 7)^{35,36,49,51,55}, siendo su implantación completa solamente en tres referencias bibliográficas (10,3%)^{49,51,55}.

En el resto de las publicaciones (82,8%), las actuaciones principales de los farmacéuticos no se relacionaron con la revisión de la medicación (evaluación de la farmacoterapia)^{1-34,37-39,42-47,50,52,53}, o bien, la revisión de la medicación estaba enfocada solamente en grupos concretos de medicamentos: analgésicos, antibióticos y/o terapia antitrombótica^{40,41,48,54,56}.

En el 27,6% de las publicaciones, se realizaron todas las etapas del proceso asistencial durante la intervención farmacéutica^{48,49,51,55,57,58,60,61}.

Resultados derivados de las intervenciones farmacéuticas

Las referencias bibliográficas seleccionadas analizaron el impacto clínico de las intervenciones farmacéuticas en pacientes hospitalizados en COT en mayor medida que su impacto humanístico o económico.

La mayoría (44,8%) de las publicaciones demostraron la utilidad del farmacéutico en la detección y resolución de los EM en pacientes hospitalizados en COT (tabla 8).

Respecto a los resultados clínicos, la evidencia científica consultada demostró un efecto favorable de la intervención farmacéutica en la detección y resolución de EM, PFT y/o PPI^{35,37-44,46,47,50-52,54,56,61,63}; la disminución del número de medicamentos y dosis^{53,57,60}; detección y resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos^{39,60,62}; disminución de complicaciones postquirúrgicas^{58,59}; y la persistencia al tratamiento para la osteoporosis⁴⁵. Por el contrario, Bauer S *et al.* no encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con/sin optimización de su terapia antimicrobiana en cuanto a la curación clínica y mortalidad durante el seguimiento a medio plazo después del alta hospitalaria⁵⁴.

Entre las referencias que evaluaron el efecto de la intervención farmacéutica sobre la utilización de los recursos sanitarios^{36,37,40,49,55,57}, solamente Hyland *et al.* demostraron una reducción significativa en el número de reingresos hospitalarios en los pacientes quirúrgicos traumatológicos que habían recibido intervención farmacéutica⁵⁵. En el resto de referencias^{36,37,40,49,57}, no pudo demostrarse ningún efecto de las intervenciones del farmacéutico en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria y al número de visitas a urgencias, reingresos hospitalarios o visitas a consultas médicas.

En cuanto a los resultados humanísticos, la intervención farmacéutica fue asociada con una mejoría del dolor físico postquirúrgico percibido por los pacientes traumatológicos tratados con analgésicos^{48,56,62}; un mayor grado de comprensión de la medicación por los pacientes⁵⁵; y un mayor grado de satisfacción de los pacientes^{43,55}. Por el contrario, Lisby *et al.* no encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la CVRS³⁶.

En relación a los resultados económicos, la actuación del farmacéutico supuso una reducción de los costes de los medicamentos^{40,55,62}.

Tabla 4. Número de artículos recuperados según las bases de datos y ecuaciones de búsqueda utilizadas

Base de datos bibliográfica	Descriptor y ecuación de búsqueda	Nº artículos
MEDLINE	"pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms]	29.262
	"Traumatology"[MeSH Terms] OR "Orthopedics"[MeSH Terms]	24.560
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms]) AND ("Traumatology"[MeSH Terms] OR "Orthopedics"[MeSH Terms])	12
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms] OR "clinical pharmacy"[All Fields] OR "pharmaceutical care"[All Fields]) AND ("Orthopedics"[MeSH Terms] OR "Traumatology"[MeSH Terms] OR "orthopedic"[All Fields] OR "orthopedic surgery"[All Fields] OR "orthopedic trauma"[All Fields])	130
	("pharmacy service, hospital"[MeSH Terms] OR "Pharmacists"[MeSH Terms] OR "Medication Therapy Management"[MeSH Terms] OR "Medication Reconciliation"[MeSH Terms] OR "clinical pharmacy"[All Fields] OR "pharmaceutical care"[All Fields]) AND ("Orthopedics"[MeSH Terms] OR "Traumatology"[MeSH Terms] OR "orthopedic"[All Fields] OR "orthopedic surgery"[All Fields] OR "orthopedic trauma"[All Fields]) Filters applied: Abstract, English, Spanish, Humans	83
Cochrane Library	("Pharmaceutical services"[Mesh] OR "Pharmacists"[Mesh] OR "Medication Therapy Management"[Mesh] OR "Medication Reconciliation"[Mesh] OR "clinical pharmacy"[KW] OR "Pharmaceutical Care"[KW]) AND ("Traumatology"[Mesh] OR "Orthopedics"[Mesh] OR "orthopaedic"[KW] OR "orthopaedic surgery"[KW] OR "orthopaedic trauma"[KW])	6
SCIELO	trauma\$ AND pharmac\$	24

DISCUSIÓN

El rol del farmacéutico ortopédico: hallazgos más relevantes

La evidencia científica sobre el rol de la profesión farmacéutica en COT ha sido desarrollada internacionalmente y ha ido creciendo especialmente durante los últimos cinco años.

Esta revisión bibliográfica ha permitido identificar las principales aportaciones del farmacéutico especializado en COT.

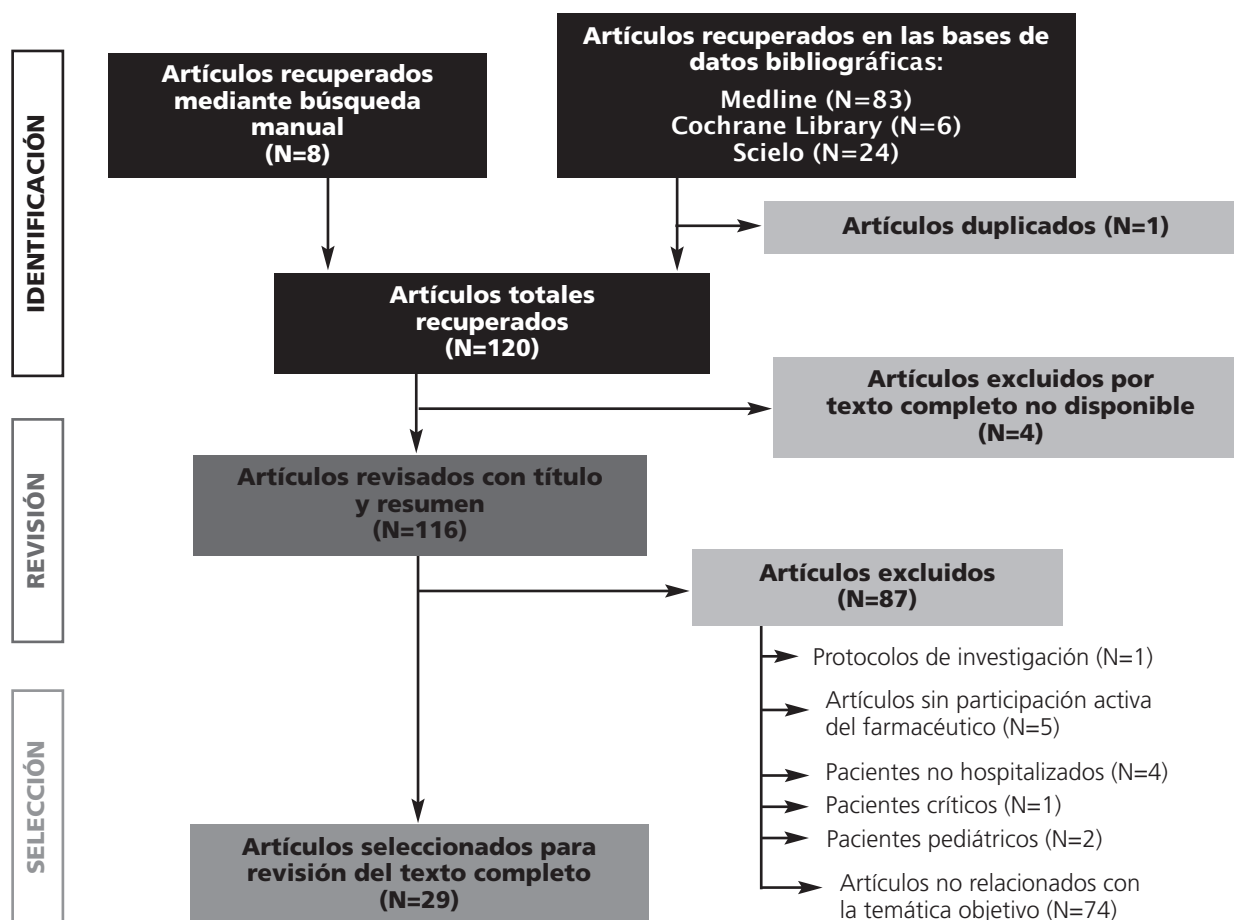
La intervención farmacéutica estudiada con mayor frecuencia fue la conciliación de la medicación de los pacientes al ingreso hospitalario en servicios de COT^{35-41,46-50,52,55,63}. Esta actividad refleja el papel del farmacéutico en la detección y/o resolución de los EM producidos durante las transiciones asistenciales ("errores de conciliación"). Además, el proceso de conciliación en pacientes hospitalizados en COT implica el manejo perioperatorio de la medicación crónica para evitar posibles complicaciones intraoperatorias y postoperatorias (ETV, hemorragias, arritmias cardíacas, eventos cardíacos isquémicos, delirio o depresión del sistema nervioso central, etc)⁵⁵. Como sistema de información de soporte de decisiones clínicas, Matoses-Chirivella C *et al.* desarrollaron una guía farmacoterapéutica para el manejo perioperatorio de la medicación de pacientes ancianos hospitalizados en COT⁶¹.

La revisión de la medicación de los pacientes (evaluación de su farmacoterapia) fue la intervención farmacéutica principal en el 44,8% de las referencias seleccionadas^{35,36,40,41,48,49,51,54-57,60,62}. En algunas publicaciones, la revisión del farmacéutico estaba enfocada solamente en las prescripciones de analgésicos, anticoagulantes, antibióticos y/o sedantes^{40,41,48,54,56}.

Algunos estudios reportaron SFT de los pacientes traumatológicos, especialmente durante su ingreso hospitalario^{35,41,48,49,51,56,62}, y demostraron la utilidad del farmacéutico en la detección y/o resolución de EM, PFT, PPI y/o eventos adversos relacionados con los medicamentos, de forma continuada, sistematizada, documentada y en colaboración con los demás profesionales sanitarios.

El farmacéutico desempeña un papel importante en el manejo del dolor físico postquirúrgico en pacientes hospitalizados en COT. Para esta función, se realizan diferentes intervenciones farmacéuticas, como la revisión de los analgésicos prescritos, la exploración de la experiencia farmacoterapéutica y la experiencia del dolor físico de los pacientes, la educación sanitaria, la formación a los profesionales y la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos sobre el uso racional de analgésicos^{48,53,55-57,60,62}. Entre ellas, destacan los programas liderados por los farmacéuticos encaminados a

Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión



promover la terapia secuencial temprana con analgésicos (de vía parenteral a vía oral) después de una cirugía ortopédica; y diseñar planes terapéuticos individualizados para la retirada gradual de los opioides con el fin de prevenir síntomas de abstinencia. Estas intervenciones han demostrado resultados favorables en cuanto a la disminución del dolor físico percibido por los pacientes (*"Patient Reported Outcomes"*)^{48,56,62}; la disminución del número de opioides o dosis^{53,57,60}, la detección y resolución de eventos adversos relacionados con los opioides (principalmente, el estreñimiento)^{60,62} y la disminución de los costes de los analgésicos⁶².

La presente revisión bibliográfica también demuestra el rol del farmacéutico ortopédico en el manejo de la terapia anticoagulante^{40,41,55,58,59}, a través de la revisión de la medicación, la formación a profesionales de la salud y/o la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos de tromboprolifaxis y/o terapia antitrombótica. Esta actividad ha demostrado el impacto del farmacéutico en la disminución de complicaciones postquirúrgicas, como la ETV^{58,59}.

Bauer S *et al.* demostraron que la incorporación del farmacéutico en el equipo multidisciplinar facilita la evaluación y optimización de la antibiotioterapia prescrita en pacientes hospitalizados en COT con infecciones osteoarticulares⁵⁴.

Se han encontrado algunas referencias que muestran el valor del farmacéutico en el manejo de la medicación sedante y/o anticolinérgica en pacientes hospitalizados en COT^{40,55}. Estos estudios incluyeron pacientes con edad avanzada y/o polifarmacia. Por este motivo, la práctica farmacéutica debe incluir la revisión de su medicación sedante y/o

anticolinérgica para evitar interacciones farmacológicas con los anestésicos y/o los analgésicos opioides.

Teniendo en cuenta que las fracturas óseas, relacionadas con la edad, la osteoporosis, la polimedición y las caídas, son motivos frecuentes de ingreso hospitalario en COT²²⁻²⁷, llama la atención que no se haya encontrado ningún estudio que mostrara la participación del farmacéutico en la evaluación integral del riesgo de caídas y/o la revisión de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (FRIDS, *"Fall Risk Increasing Drugs"*) en pacientes hospitalizados en COT. Por el contrario, esta práctica farmacéutica ha sido descrita en pacientes ancianos hospitalizados en un servicio de Medicina General⁶⁴, y en pacientes ancianos atendidos en un servicio de Urgencias Hospitalarias⁶⁵. Dado que la Asociación Americana de Ortopedia ha propuesto iniciativas para la prevención secundaria de fracturas por fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados⁶⁶, el rol del profesional farmacéutico debe ir avanzando hacia este escenario. Lai B *et al.* desarrollaron la intervención farmacéutica sobre la optimización del tratamiento farmacológico de la osteoporosis en pacientes hospitalizados en COT por fractura osteoporótica⁴⁵. Sin embargo, estos autores no evaluaron los medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (FRIDs), como la medicación sedante y/o anticolinérgica.

Esta revisión también ha encontrado la labor del farmacéutico en la educación sanitaria a los pacientes hospitalizados en COT en el manejo de su medicación y la promoción de salud^{41-43,48,49,57,62}. En este sentido, cabe destacar la educación sanitaria en el uso de los analgésicos para el manejo

Tabla 5. Características de los artículos incluidos en la revisión (N=29)

Característica	n	%
Año de publicación		
- 2000 - 2005	1	3,4
- 2006 - 2010	3	10,3
- 2011 - 2015	11	37,9
- 2016 - 2020	14	48,3
País donde se realizó la publicación		
- EE.UU.	8	27,6
- España	6	20,7
- Francia	5	17,2
- Australia	4	13,8
- Otros	6	20,7
Tipo de estudio según el diseño		
- Estudio observacional descriptivo	15	51,7
- Estudio cuasi-experimental con grupo control	8	27,6
- Ensayo clínico aleatorizado	5	17,2
- Revisión narrativa	1	3,4
Tipo de estudio según el número de centros participantes		
- Unicéntrico	26	89,7
- Multicéntrico	3	10,3
Características de los participantes según el servicio de hospitalización		
- Participantes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología	21	72,4
- Participantes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología y en otros servicios	8	27,6
Características de los participantes según la edad al ingreso		
- Se incluyeron participantes con ≥ 18 años	25	86,2
- Se incluyeron solamente participantes con ≥ 65 años	4	13,8

del dolor físico postoperatorio^{48,57,60,62}. Por otra parte, también es importante la función del farmacéutico en la formación a otros profesionales de la salud, por ejemplo, mediante la impartición de sesiones formativas dirigidas a cirujanos ortopédicos y/o personal de enfermería^{42,53,58,61,62}. Además, existen estudios que reportan la asistencia farmacéutica a la prescripción médica del tratamiento analgésico con opioides⁴⁸, o del tratamiento farmacológico general prescrito durante el ingreso hospitalario³⁵, o al alta hospitalaria⁵¹.

Se ha encontrado una contribución de los farmacéuticos al desarrollo/implantación de sistemas de información y de soporte de decisiones clínicas. En este sentido, destaca la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos sobre el manejo farmacológico del dolor físico^{53,55,60,62}, la fluidoterapia⁵⁵, el tratamiento con fibrinolíticos⁵⁵, la tromboprolifaxis⁵⁸ y el manejo perioperatorio de la medicación crónica⁶¹. Otra contribución farmacéutica consiste en el desarrollo/implantación de las tecnologías sanitarias. Por ejemplo, algunos autores han demostrado el impacto de la implantación de la historia clínica electrónica y/o programas de prescripción electrónica asistida en la detección y resolución de EM en pacientes hospitalizados en COT^{42,44}.

Evaluación del grado de implantación de la GIF en pacientes hospitalizados en COT

La GIF es entendida como un modelo de atención farmacéutica que busca satisfacer todas las necesidades farmacoterapéuticas del paciente y que trata de comprobar que cada medicamento sea utilizado para un propósito concreto, sea utilizado de la forma más adecuada por el paciente y que sea efectivo y seguro, junto al resto de los medicamentos y problemas de salud que tiene el paciente⁹⁻¹⁸.

La farmacia clínica va avanzando hacia la implantación de los servicios de GIF brindada a los pacientes; y algunos estudios han demostrado la efectividad de la implantación de estos servicios en la mejoría de la salud y la calidad de vida de los pacientes no traumatológicos^{33,34}.

Sin embargo, la presente revisión bibliográfica demuestra que la GIF todavía está poco implementada en los pacientes hospitalizados en COT. En la mayoría de las publicaciones seleccionadas, las intervenciones farmacéuticas no se relacionaron principalmente con la revisión de toda la medicación del paciente. En algunos artículos, el farmacéutico ortopédico realizaba una valoración inicial ("Assessment") de la situación del paciente para identificar PFT, EM y/o PPI que se debían pre-

Tabla 6. Actuaciones/intervenciones del farmacéutico clínico en pacientes hospitalizados en COT (N=29)

Tipo de intervención farmacéutica	n	%	Referencias
Revisión de la medicación	13	44,8	35, 36, 40, 41, 48, 49, 51, 54-57, 60, 62
Conciliación de la medicación:	16	55,2	
- Al ingreso hospitalario	12	41,4	35-39, 41, 43, 46-48,
- Al alta hospitalaria	2	6,9	50-52, 55, 59,
- Al ingreso y al alta hospitalarias	2	6,9	63
SFT (presencial o telefónico):	10	34,5	
- Durante el ingreso hospitalario	4	13,8	35, 41, 48, 49, 51,
- Después del alta hospitalaria	3	10,3	55-57, 60, 62
- Durante y después del alta hospitalaria	3	10,3	
Evaluación y reducción de riesgos:	8	27,6	
- Profilaxis de ETV	5	17,2	40-42, 45, 55, 58,
- Profilaxis antimicrobiana	1	3,5	59, 61
- Manejo perioperatorio de la medicación crónica	3	10,3	
- Manejo de medicación sedante y/o anticolinérgica	2	6,9	
- Optimización del tratamiento para osteoporosis	1	3,5	
Manejo del dolor físico con analgésicos	8	27,6	48, 53, 55-57, 60, 62
Educación sanitaria al paciente	8	27,6	41-43, 48, 49, 57, 60 62
Formación a profesionales de la salud	5	17,2	42, 53, 58, 61, 62
Asistencia farmacéutica a la prescripción médica	3	10,3	35, 48, 49
Desarrollo/implantación de sistemas de información y de soporte de decisiones clínicas:	8	27,6	
- Protocolos clínicos y/o farmacoterapéuticos	6	20,7	42, 44, 53, 55, 58,
- Tecnologías sanitarias: historia clínica electrónica y programas de prescripción electrónica asistida	2	6,9	61, 62

COT: Cirugía Ortopédica y Traumatología; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; SFT: seguimiento farmacoterapéutico.

venir o resolver. Sin embargo, no se analizaban todas las dimensiones (indicación, efectividad, seguridad y cumplimiento/adherencia) de cada uno de los medicamentos que utilizaba el paciente; o bien, se revisaban solamente determinados grupos específicos de medicamentos (analgésicos, antibióticos y/o terapia antitrombótica).

Por otra parte, la GIF implementada en los servicios de COT no fue completa en la mayoría de las referencias, puesto que no se cumplieron las etapas del proceso asistencial relacionadas con el Plan de Cuidados Farmacoterapéuticos entregado al paciente ("Care Plan") y la Evaluación y/o Seguimiento del Plan ("Follow up-evaluation"). Algunos autores han estudiado las barreras que impiden la implantación efectiva de la atención farmacéutica, destacando la falta de regulaciones, la falta de tiempo, la elevada carga asistencial y la falta de recursos⁶⁷.

Sin embargo, existen elementos relacionados con el farmacéutico clínico integrado en los equipos multidisciplinares de COT que pueden facilitar la implantación de los servicios de GIF, como su capacitación, conocimientos y habilidades en farmacoterapia y gestión, su visión global del paciente, sus competencias definidas legalmente en la promoción del uso racional del medicamento y en la educación sanitaria para la prevención de la enfermedad, su capacidad de trabajo en equipo y cooperación con otros profesionales sanitarios y el uso de nuevas tecnologías, como la historia clínica electrónica y los programas de prescripción electrónica asistida.

Por estos motivos, esta revisión bibliográfica abre la necesidad de futuras investigaciones para poder fortalecer el papel del farmacéutico clínico en los equipos multidisciplinares de COT y para impulsar la implantación efectiva de los servicios de GIF brindada a los pacientes quirúrgicos traumatológicos. Algunas posibles estrategias para promover la implantación completa de la GIF en pacientes hospitalizados en COT consisten en la entrega de los planes de cuidados personalizados al alta hospitalaria y la realización de un seguimiento telefónico de los pacientes después de su alta hospitalaria para evaluar la efectividad de los planes de cuidados y/o detectar nuevos PFT.

Impacto del farmacéutico ortopédico: análisis de los resultados derivados de las intervenciones farmacéuticas

El impacto clínico de las intervenciones del farmacéutico ortopédico tiene una evidencia científica mayor que el impacto humanístico o económico. En este sentido, la presente revisión bibliográfica ha encontrado resultados favorables de las intervenciones farmacéuticas en la detección y resolución de EM, PFT y/o PPI en pacientes hospitalizados en COT; la disminución del número de medicamentos y dosis; la detección y resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos y la disminución de las complicaciones post-quirúrgicas. Estos resultados se evaluaron principalmente durante los ingresos hospitalarios y/o durante el seguimiento a corto

Tabla 7. Grado de implantación de la GIF brindada por los farmacéuticos en pacientes hospitalizados en COT

Grado de implantación de la GIF	n	%	Referencias
Gestión de la Farmacoterapia brindada por el farmacéutico en COT			
- Integral (GIF)	5	17,2	35, 36, 49, 51, 55
- No Integral	24	82,8	1-34, 37-48, 50, 52-54, 56-63
Etapas del proceso asistencial realizadas durante la intervención farmacéutica			
- Valoración inicial ("Assessment")	29	100	1-63
- Elaboración del plan de cuidados farmacoterapéutico ("Care Plan") para el paciente	11	37,9	42, 43, 48, 49, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 61
- Evaluación y/o seguimiento del plan de cuidados ("Follow up evaluation")	8	27,6	48, 49, 51, 55, 57, 58, 60, 61
Grado de cumplimiento de las etapas del proceso asistencial			
- Completo (se realizan todas las etapas del proceso asistencial)	8	27,6	48, 49, 51, 55, 57, 58, 60, 61
- Parcial (se realizan algunas, pero no todas, las etapas del proceso asistencial)	21	72,8	1-47, 50, 52-54, 56, 59, 62, 63

COT: Cirugía Ortopédica y Traumatología; GIF: Gestión Integral de la Farmacoterapia.

plazo después del alta hospitalaria. Sin embargo, no se ha podido demostrar el impacto clínico de las intervenciones del farmacéutico ortopédico durante el seguimiento a medio-largo plazo después del alta hospitalaria. Solamente se ha encontrado una referencia bibliográfica que haya demostrado la asociación estadísticamente significativa entre la intervención farmacéutica y la reducción de los reingresos hospitalarios⁵⁵.

El impacto humanístico de las intervenciones farmacéuticas se ha estudiado principalmente desde la perspectiva de los resultados percibidos por los pacientes ("*Patient Reported Outcomes*"). En este sentido, la intervención del farmacéutico ortopédico ha demostrado mejorar el dolor físico postquirúrgico percibido por los pacientes y el grado de comprensión de su medicación^{48,55,56,62}. Además, los pacientes se mostraban satisfechos por la atención farmacéutica recibida^{43,55}. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado por Lisby *et al.*³⁶ no demostró ningún efecto entre la intervención farmacéutica y la CVRS, evaluada según el cuestionario Euroqol de cinco dimensiones y tres grados de severidad (EQ-5D-3L), en pacientes ancianos hospitalizados en COT. Este resultado probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes fueron ingresados por fractura de cadera, lo que supuso una pérdida de autonomía y de capacidad funcional durante el seguimiento posterior al alta hospitalaria, afectando notablemente a su CVRS. Por ello, los aspectos sociales que afectan a los pacientes ingresados en COT debido a las fracturas óseas podrían comprometer el SFT y suponer el fracaso de los planes de cuidados y la pérdida de la CVRS. Ante estas difíciles circunstancias, el profesional farmacéutico debe ser considerado como una solución valorable para mejorar la CVRS de estos pacientes.

Respecto a los resultados económicos, se encontraron tres referencias que demostraron una reducción de los costes de medicación asociada a la participación activa del farmacéutico en los servicios de COT^{40,55,62}. No obstante, el estudio

de las intervenciones farmacéuticas en pacientes hospitalizados en COT ha sido enfocado en los resultados clínicos en mayor medida que en la disminución de los costes.

Por todo lo expuesto anteriormente, se necesitan más estudios que aporten resultados en variables finales, como mortalidad, reingresos hospitalarios, visitas a urgencias, visitas a consultas médicas y CVRS; así como en los costes sanitarios.

Limitaciones de la revisión

Una limitación de esta revisión bibliográfica puede ser la falta de disponibilidad de toda la evidencia científica, puesto que solamente se consultaron tres bases de datos bibliográficas.

El proceso de selección y revisión de las referencias bibliográficas no se realizó por pares, sino por un solo investigador.

No se consideró la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos.

Existe un posible sesgo de publicación porque los estudios que describen resultados favorables son más probablemente publicados que aquellos estudios que reportan resultados negativos. Por este motivo, la valoración global del impacto de las intervenciones farmacéuticas puede ser sobreestimada.

A pesar de estas limitaciones, la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar debe considerarse para mejorar los resultados relacionados con los pacientes hospitalizados en COT.

CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica sintetiza las principales actuaciones del farmacéutico clínico llevadas a cabo en pacientes hospitalizados en COT, destacando la conciliación de la medicación al ingreso hospitalario, la revisión de la medicación, el SFT, el manejo del dolor físico con analgésicos, la evaluación y reducción de riesgos (principalmente, la

Tabla 8. Resultados principales derivados de las intervenciones farmacéuticas

Categorías de los resultados	n	%	Referencias
Resultados clínicos			
- Detección y resolución de EM	13	44,8	37-39, 41-44, 46, 47, 50-52, 63
- Detección y resolución de PFT	3	10,3	35, 41, 56
- Detección y resolución de PPI	5	17,2	40, 41, 49, 54, 61
- Disminución del número de medicamentos y dosis	3	10,3	53, 57, 60
- Detección y resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos	4	13,8	39, 49, 60, 62
- Resolución de problemas de salud o condiciones clínicas	1	3,4	54
- Disminución de complicaciones post-quirúrgicas	3	10,3	55, 58, 59
- Cumplimiento/persistencia terapéutica	1	3,4	45
- Utilización de los recursos sanitarios			
- Estancia hospitalaria	4	13,8	36, 37, 40, 55
- Visitas a urgencias	2	6,9	49, 57
- Reingresos hospitalarios	2	6,9	49, 55,
- Visitas a consultas médicas	2	6,9	36, 57
- Mortalidad	2	6,9	36, 54
Resultados humanísticos			
- Resultados percibidos por los pacientes (<i>"Patient Reported Outcomes"</i>)	5	17,2	48, 55, 56, 60, 62
- CVRS	1	3,4	36
- Satisfacción de los pacientes y/o profesionales	2	6,9	43, 55
Resultados económicos			
- Costes sanitarios	3	10,3	40, 55, 62

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EM: errores de medicación; PFT: problemas farmacoterapéuticos; PPI: prescripciones potencialmente inapropiadas.

profilaxis de ETV y el manejo perioperatorio de la medicación crónica), la educación sanitaria al paciente y la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos.

Sin embargo, la GIF brindada por los farmacéuticos todavía se encuentra escasamente implementada en los pacientes hospitalizados en COT. Además, la revisión de la medicación (Valoración inicial o *"Assessment"*) no suele completarse con la elaboración de un plan de cuidados farmacoterapéuticos (*"Care Plan"*) y la evaluación/seguimiento del plan (*"Follow-up evaluation"*) durante el proceso asistencial a los pacientes.

Esta revisión bibliográfica demuestra los resultados favorables de las intervenciones realizadas por el farmacéutico ortopédico, especialmente durante el ingreso hospitalario y/o durante el seguimiento a corto plazo de los pacientes hospitalizados en COT; y destacan: la detección y resolución de EM, PFT y/o PPI; la disminución del número de medicamentos y dosis; la detección y resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos y la disminución de las complicaciones postquirúrgicas.

Es necesaria la realización de futuras investigaciones que permitan generar evidencia científica de la GIF en pacientes hospitalizados en COT, y en la mejora de los resultados clínicos, humanísticos y económicos durante el seguimiento a medio-largo plazo después del alta hospitalaria.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Syed SB, Leatherman S, Mensah-Abrampah N, Neilson M, Kelley E. Improving the quality of health care across the health system. *Bull World Health Organ.* 2018;96:799. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.226266>.
2. Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE número 128, de 29 de mayo de 2003. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2003/BOE-A-2003-10715-consolidado.pdf>.
3. World Health Organization. Collaborating Centre for Patient Safety Solutions: Assuring medication accuracy at transitions in care. Patient Safety Solutions. Geneva. World Health Organization; 2007. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution6.pdf>.
4. Sánchez Serrano JL, Lara García-Escribano S, González Zarca MT, Muñoz Carreras MI. Conciliación de la medicación. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha.* 2012;3(1):1-8. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/conciliacion_de_la_medificacion.pdf.
5. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations JCAHO. Comprehensive accreditation manual for hospitals (CAMH): The official Handbook. Oakbrook terrace: Joint Commission Resources; 2006.
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) 2020. Hacia el futuro con seguridad, 2009. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpdfs/2020b.pdf>.
7. Delgado Sánchez O, Nicolás Pico J, Martínez López I. Reconciliation errors at admission and departure in old and polymedicated patients. Prospective multicenter randomized study. *Med Clin (Barc).* 2009;133:741-4 doi: 10.1016/j.medcli.2009.03.023.

Revisión bibliográfica sobre la Gestión Integral de la Farmacoterapia en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología

8. Silva Castro MM, Calleja Herández MA, Tuneu I Valls L, Fuentes Caparrós B, Gutiérrez Sáinz J, Faus Dader MJ. Seguimiento del tratamiento farmacológico en pacientes ingresados en un Servicio de Cirugía. *Farm Hosp.* 2004;28(3):154-169.
9. Silva-Castro MM, Tuneu i Valls, Faus MJ. Revisión sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp.* 2010;34(3):106-124.
10. Silva-Castro MM, Machuca González M. El proceso asistencial (I): Análisis Inicial (Assessment). Capítulo 5. Módulo I - Atención Farmacéutica. Máster Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacoterapia. Zaragoza: Universidad San Jorge; 2018. Disponible en: https://pdu masters.usj.es/pluginfile.php/228622/mod_resource/content/3/Cap5-ProcesoAsistencial_I_2018.pdf.
11. Silva-Castro MM, Machuca González M. El proceso asistencial (II y III): El plan de cuidados y la evaluación de seguimiento. Capítulo 6. Módulo I - Atención Farmacéutica. Máster Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacoterapia. Zaragoza: Universidad San Jorge; 2018. Disponible en: https://pdu masters.usj.es/pluginfile.php/228623/mod_resource/content/6/Cap6-ProcesoAsistencialIIIII_2018.pdf.
12. American College of Clinical Pharmacy. The Patient-Centered Medical Home: Integrating Comprehensive Medication Management to Optimize Patient Outcomes. Second Printing. Washington; Patient-Centered Primary Care Collaborative PCPC Foundation; 2012. Disponible en: <https://www.pcpc.org/sites/default/files/media/medmanagement.pdf>.
13. Cipolle R, Strand LM, Morley P. Pharmaceutical Care Practice. The Patient Centered Approach to Medication Management. Third edition. New York: McGraw-Hill companies; 2012. Disponible parcialmente en: <https://access-pharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=491>.
14. Royal Pharmaceutical Society. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines. Good practice guidance for healthcare professionals in England. London; 2013. Disponible en: <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Policy/helping-patients-make-the-most-of-their-medicines.pdf>.
15. Silva-Castro MM, Rius Font L, Font Olivet A. Optimización de la Farmacoterapia. Estrategia para una mejora de la calidad asistencial en la Atención Sanitaria Domiciliaria. *Rev. O.F.I.L.* 2013;23(2):45-48. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn232.pdf>.
16. Silva-Castro MM, Font Olivet A, Rius Font L, Díaz-Caneja GC, Bermúdez-Tamayo C. Evaluació del seguiment farmacoterapèutic en pacients d'una unitat d'optimització de la farmacoteràpia. *Circ. Farm.* 2015;73(4):19-26. Disponible en: https://pdu masters.usj.es/pluginfile.php/228595/mod_resource/content/1/Optimitzacio73-4.pdf.
17. Machuca M, Paciaroni J, Mastroianni P, Arraigada L, Silva-Castro MM, et al. Guía para la implantación de servicios de Gestión Integral de la Farmacoterapia. *Rev. O.F.I.L.* 2012. Disponible en: https://pdu masters.usj.es/pluginfile.php/231857/mod_resource/content/1/Libro_OFIL_GuiaImplantacionServiciosGestionIntegralFarmacoterapia.pdf.
18. Silva-Castro MM. Gestión integral de la farmacoterapia en la atención del paciente oncológico. *Rev. O.F.I.L.* 2013;23(2):63-68. Disponible en: <http://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn232.pdf>.
19. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health.* 2007;10:S125-37. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00275.x.
20. Societat Catalana de Farmacia Clínica. Guía para la implantación de programas de conciliación de la medicación en los centros sociosanitarios. 2009. Disponible en: https://www.sefap.org/media/upload/arxiu/formacion/aula_fap_2010/bibliografia/Guia_conciliacion_medica_SCFC.pdf.
21. Montero-Hernández E, Menchén-Viso E, Santiago-Prieto E, Bermejo-Boixareu C, Hernán-Sanz J, Sánchez-Guerra A, et al. Medication reconciliation at admission and discharge. A consolidated experience. *Rev Calid Asist.* 2016;31(S):45-54. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-calidad-asistencial-256-pdf-S1134282X16300227>.
22. Torres Antiñolo A. Seguimiento Farmacoterapéutico en el proceso asistencial de fractura de cadera en el anciano. [Tesis]. Granada, Universidad de Granada. 2008. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/1829/17353646.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
23. Pérez Gómez D. Prevalencia de afecciones en pacientes ingresados en el servicio de Ortopedia y Traumatología de la provincia Guantánamo. *Rev Inf Cient. [internet]* 2012;74(2). Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/732>.
24. Matoses Chirivella MC. Intervención farmacéutica en el manejo perioperatorio de la medicación para garantizar la continuidad asistencial en un servicio de cirugía ortopédica y traumatología. [Tesis]. Elche. Universidad Miguel Hernández. 2018. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/5536/1/TD%20Matoses%20Chirivella%20C%20Maria%20Carmen.pdf>.
25. García Gutiérrez M. Manejo de pacientes con fractura de cadera osteoporótica. Estudio de cohortes antes y después de la implantación de un modelo de seguimiento conjunto. [Tesis]. Sevilla. Universidad de Sevilla. 2018. Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/563/Morales_p.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
26. Heredia Benito M, Fraga Fuentes MD, Valenzuela Gámez JC, Gómez Lluch TG, Zamora Ferrer E, Nieto Sandoval Martín de la Sierra P. Design of a medication reconciliation program integrating hospital and primary care. *Eur J Clin Pharm.* 2016;18(3): 95-198.
27. Alañón Pardo MM, Gómez Lluch MT, Conde García MC, Proy Vega B, Moreno Perulero ML, Valenzuela Gámez JC. Potentially inappropriate medication for elderly hospitalized patients in a trauma and orthopaedic surgery department. *Eur J Hosp Pharm. EJHP.* 2020;27(Suppl 1):A1-A232. Disponible en: https://ejhp.bmj.com/content/ejhp/27/Suppl_1/A120.2.full.pdf.
28. González ID, Becerra MC, González J, Campos AT, Barbosa-Santibáñez J, Alvarado R. Fracturas de cadera: satisfacción posquirúrgica al año en adultos mayores atendidos en Méderi-Hospital Universitario Mayor, Bogotá, D.C. *Rev Cienc Salud.* 2016;14(3):411-424.
29. Alvarado Ceballos A, Hernández Nazar R, Ríos Leal A, Chico Barba G. Análisis de la calidad de vida a 12 meses en pacientes con fractura por osteoporosis en un hospital privado de México. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2013;11(3): 127-131. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am133a.pdf>.
30. Buecking B, Struwer J, Waldermann A, Horstmann K, Schubert N, Balzergeldsetzer M, et al. What determines health-related quality of life in hip fracture patients at the end of acute care? a prospective observational study. 2014. *Osteoporosis Int.* 2014;25(2):475-84.
31. Hajbaghery MA, Abbasinia M. Quality of Life of the Elderly after Hip Fracture Surgery: A Case-Control Study. *J Caring Sci.* 2013 03;2(1):53-59.
32. Phueanpinit P, Pongwecharak J, Krksa J, Jarernsiripornkul N. Knowledge and perceptions of the risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs among orthopaedic patients in Thailand. *Int J Clin Pharm.* 2016 Oct;38(5):1269-76. doi: 10.1007/s11096-016-0363-9.
33. Orozco Solano S, Silva-Castro MM. Resultados de la Implantación de la Gestión Integral de la Farmacoterapia en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en el Servicio de Nefrología de un hospital en Costa Rica [Trabajo Fin de Master]. Villanueva del Gállego; USJ: 2018.
34. Orozco-Solano S, Silva-Castro MM. Experiencia Farmacoterapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica atendidos en el Servicio de Nefrología de un hospital en Costa Rica. Estudio Piloto. *Pharm Care Esp.* 2020;22(49): 246-265. Disponible en: <https://www.pharmacareesp.com/index.php/PharmCARE/issue/view/72?s=0>.
35. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017; 18(1):52. doi: 10.1186/s40360-017-0157-2.
36. Lisby M, Bonnerup DK, Brock B, Gregersen PA, Jensen J, Larsen ML, et al. Medication Review and Patient Outcomes in an Orthopedic Department: A Randomized Controlled Study. *J Patient Saf.* 2018;14(2):74-81. doi: 10.1097/PTS.000000000000173.
37. Rodríguez Vargas B, Delgado Silveira E, Iglesias Peinado I, Bermejo Vicedo T. Prevalence and risk factors for medication reconciliation errors during hospital admission in elderly patients. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1164-71. doi: 10.1007/s11096-016-0348-8.
38. González-García L, Salmerón-García A, García-Lirola M, Moya-Roldán S, Belda-Rustarazo S, Cabeza-Barrera J. Medication reconciliation at admission to surgical departments. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(1):20-25. doi: 10.1111/jep.12403.
39. Tran T, Taylor SE, Hardidge A, Mitri E, Aminian P, George J, et al. The Prevalence and Nature of Medication Errors and Adverse Events Related to Preadmission Medications When Patients Are Admitted to an Orthopedic Inpatient Unit: An Observational Study. *Ann Pharmacother.* 2019;53(3):252-260. doi: 10.1177/1060028018802472.
40. Buck TC, Brandstrup L, Brandslund I, Kampmann JP. The effects of introducing a clinical pharmacist on orthopaedic wards in Denmark. *Pharm World Sci.* 2007;29(1):12-8. doi: 10.1007/s11096-005-2906-3.
41. Xie C, Mu X, Hu Z, Wang W, Huang W, Huang G, et al. Impact of pharmaceutical care in the orthopaedic department. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):401-407. doi: 10.1111/jcpt.13091.
42. Weiner BK, Venarske J, Yu M, Mathis K. Towards the reduction of medication errors in orthopedics and spinal surgery: outcomes using a pharmacist-led approach. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(11):104-7. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815e3a5d.
43. Monfort AS, Curatolo N, Begue T, Rieutord A, Roy S. Medication at discharge

- in an orthopaedic surgical ward: quality of information transmission and implementation of a medication reconciliation form. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(4): 838-47. doi: 10.1007/s11096-016-0292-7
44. Hernandez F, Majoul E, Montes-Palacios C, Antignac M, Cherrier B, Doursounian L, et al. An Observational Study of the Impact of a Computerized Physician Order Entry System on the Rate of Medication Errors in an Orthopaedic Surgery Unit. *PLoS One* 2015;10(7):e0134101. doi: 10.1371/journal.pone.0134101.
45. Lai B, Gibb C, Pink J, Thomas L. Sustainability of a pharmacist-driven pathway for osteoporosis-related fractures on an orthopaedic unit after a 5-year period. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(2):134-7. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00167.x.
46. Pascual O, Real JM, Uriarte M, Larrodé I, Alonso YM, Abad MR. Evaluation of medication reconciliation in a Trauma Unit. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59(2):91-6. doi: 10.1016/j.recot.2014.07.003.
47. Martín MÁP, García MM, Silveira ED, Martín-Aragón S, Vicedo TB. Medication errors in the care transition of trauma patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(12):1739-1746. doi: 10.1007/s00228-019-02757-3.
48. Genord C, Frost T, Eid D. Opioid exit plan: A pharmacist's role in managing acute postoperative pain. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(2S):S92-S98. doi: 10.1016/j.japh.2017.01.016.
49. Farris KB, Carter BL, Xu Y, Dawson JD, Shelsky C, Weetman DB, et al. Effect of a care transition intervention by pharmacists: an RCT. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:406. doi: 10.1186/1472-6963-14-406.
50. Pourrat X, Corneau H, Floch, S. Communication between community and hospital pharmacists: impact on medication reconciliation at admission. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:656-663.
51. Farley TM, Shelsky C, Powell S, Farris KB, Carter BL. Effect of clinical pharmacist intervention on medication discrepancies following hospital discharge. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(2):430-7. doi: 10.1007/s11096-014-9917-x.
52. Curatolo N, Gutermann L, Devaquet N, Roy S, Rieutord A. Reducing medication errors at admission: 3 cycles to implement, improve and sustain medication reconciliation. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(1):113-20. doi: 10.1007/s11096-014-0047-2.
53. Stanley B, Jackson A, Norman A, Collins L, Bonomo A, Bonomo Y. Opioid prescribing improvement in orthopaedic specialty unit in a tertiary hospital: a retrospective audit of hospital discharge data pre- and post-intervention for better opioid prescribing practice. *ANZ J Surg.* 2019;89(10):1302-1307. doi: 10.1111/ans.15305.
54. Bauer S, Bouldouyre MA, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, et al. Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med Mal Infect.* 2012;42(12):603-7. doi: 10.1016/j.medmal.2012.09.005.
55. Hyland SJ, Kramer BJ, Fada RA, Lucki MM. Clinical Pharmacist Service Associated With Improved Outcomes and Cost Savings in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2020;35(9):2307-2317.e1. doi: 10.1016/j.arth.2020.04.022.
56. Khotib J, Setiawan HU, Nurhan AD, Rahadiansyah E, Ardianto C, Rahmadi M. Analysis of effectiveness and drug related problems of pain reliever for knee osteoarthritis: weighing clinical risk and benefit. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;30(6):j/jbcpp.2019.30.issue-6/jbcpp-2019-0338/jbcpp-2019-0338.xml. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0338.
57. Smith DH, Kuntz JL, DeBar LL, Mesa J, Yang X, Schneider J, et al. A randomized, pragmatic, pharmacist-led intervention reduced opioids following orthopedic surgery. *Am J Manag Care.* 2018;24(11):515-521.
58. Cronin M, Hill T, Reich DA, Pinard B, Krauss ES. Implementation of a multidisciplinary, pharmacy-led, thromboprophylaxis program in total-joint arthroplasty patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(2):171-5. doi: 10.2146/ajhp070660.
59. Fowler S, Gulseth MP, Renier C, Tomsche J. Inpatient warfarin: experience with a pharmacist-led anticoagulation management service in a tertiary care medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(1):44-8. doi: 10.2146/ajhp110015.
60. Bui T, Grygiel R, Konstantatos A, Christelis N, Liew S, Hopkins R, et al. The impact of an innovative pharmacist-led inpatient opioid de-escalation intervention in post-operative orthopedic patients. *J Opioid Manag.* 2020;16(3):167-176. doi: 10.5055/jom.2020.0565.
61. Matoses-Chirivella C, Navarro-Ruiz A, Lumberras B. Development and validation of a guide for the continuity of care in perioperative medication management. *J Orthop Traumatol.* 2018;19(1):4. doi: 10.1186/s10195-018-0490-2.
62. Petre M, Tasker B, Ambroz M, Mrhar A, Drofenik P, Cvikl M, et al. Is early switching from parenteral to oral analgesics after arthroplasty safe and effective? *Int J Clin Pharm.* 2015;37(1):196.
63. Ben Abdel-Lah L, Tamayo-Bermejo R, Cantudo-Cuenca R. Conciliación de la medicación al ingreso en el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Ars Pharm.* 2021;62(1):75-84.
64. Browne C, Kingston C, Keane C. Falls prevention focused medication review by a pharmacist in an acute hospital: implications for future practice. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(5):969-75. doi: 10.1007/s11096-014-9980-3. Epub 2014 Aug 10.
65. Goldberg EM, Marks SJ, Ilegbusi A, Resnik L, Strauss DH, Merchant RC. GAPcare: The Geriatric Acute and Post-Acute Fall Prevention Intervention in the Emergency Department: Preliminary Data. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(1):198-206. doi: 10.1111/jgs.16210.
66. Tosi LL, Gliklich R, Kannan K, Koval KJ. The American Orthopaedic Association's "own the bone" initiative to prevent secondary fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):163-73. doi: 10.2106/JBJS.G.00682.
67. Lugo GB, Concepción Vera Z, Aguilar-Rabito A, Samaniego R, Maidana-de-Larroza G. Barriers that prevent effective implementation of Pharmaceutical Care. *Ars Pharm.* 2019;60(4):199-2

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial ("Assessment")	Resultados principales
Pflister B et al. ³⁵	2017/ Suecia	Evaluar el impacto del farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar sobre la identificación y resolución de PFT.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Multicéntrico.	212 pacientes (62,7% mujeres), con ≥ 65 años y demencia/deterioro cognitivo, hospitalizados en COT o Medicina Interna (enero 2012-diciembre 2014). Edad media \pm DE: 83,1 \pm 6,6 años	- Revisión de la medicación (GIF). - SFT durante el ingreso. - Conciliación al ingreso. - Asistencia farmacéutica durante la prescripción médica (integración del farmacéutico en el pase de visita en planta).	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de PFT: - Prevalencia de PFT detectados: 310 PFT en el 66% de los pacientes. - Tipos de PFT mayoritarios: prescripción de medicamentos innecesarios (n=54), medicamentos no efectivos (n=54) y dosis demasiado alta (n= 44). - Recomendación farmacéutica mayoritaria: suspensión de medicamentos (82%).
Lisby M et al. ³⁶	2015/ Dinamarca	Evaluar el impacto de la revisión farmacéutica de la medicación de pacientes ancianos hospitalizados en COT.	ECA. Unicéntrico.	108 pacientes, ≥ 65 años, ≥ 4 medicamentos, servicio de COT (abril 2009-febrero 2010). - Grupo control: (n=55): práctica clínica habitual. - Grupo intervención (n=53): revisión de la medicación por farmacéuticos clínicos; posterior revisión por farmacólogos. Motivo de ingreso mayoritario en ambos grupos: fractura de cadera.	- Revisión de la medicación (GIF). - Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	1. Utilización de los recursos sanitarios: - Tiempo hasta la primera visita médica no programada: 14,9 días (IC95%: 8,9-21,0) en grupo de intervención (n=53) vs 27,3 días (IC95%: 18,9-35,7) en grupo control (n=55); p=0,05. Los autores atribuyeron este resultado desfavorable al bajo grado de aceptación de las recomendaciones farmacéuticas por los médicos prescriptores: 18,5% (41/222). - Estancia hospitalaria media (horas): 181 (rango: 138-225) en grupo intervención vs 168 (rango: 127-209) en grupo control (p= 0,65). 2. Mortalidad: 3 pacientes (5,6%) en grupo intervención vs 3 pacientes (5,4 %) en grupo control (p=0,96). 3. CVRS: No diferencias significativas (p>0,05) en CVRS según cuestionario EQ-5D-3L, excepto para la dimensión "actividades cotidianas", que fue desfavorable para el grupo de intervención (p<0,01).
Rodríguez Vargas B et al. ³⁷	2016/ España	Analizar la prevalencia y el tipo de errores de conciliación (EM) en pacientes ancianos al ingreso hospitalario en COT. Evaluar el efecto de los EM en la duración de la estancia hospitalaria.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	206 pacientes con ≥ 65 años y ≥ 5 medicamentos, hospitalizados en servicios de COT, Cirugía General, Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas (diciembre 2011-julio 2012). N° medicamentos por paciente (media \pm DE): 8,4 \pm 3.	Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	1. Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: 49,5% (102/206) de los pacientes y 18,0% (359/1996) de los medicamentos evaluados. - Tipos de EM mayoritarios: omisión de medicamentos (65,1%). 2. Utilización de los recursos sanitarios: - Duración de la estancia hospitalaria: No se encontraron diferencias significativas (p>0,05) entre el grupo de pacientes con EM detectados (n=102) y el grupo sin EM (n=104).

ANEXO I Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
González García L et al. ³⁸	2016/ España	Determinar la prevalencia de los errores de conciliación (EM) en pacientes quirúrgicos al ingreso hospitalario.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	176 pacientes (60,8% con >65 años), hospitalizados en en COT (64,2%) y Angiología/Cirugía Vascular (35,8%), mayo-diciembre 2010. Nº medicamentos por paciente (media±DE): 5,5±4,3.	Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: Se detectaron EM en el 55,1% de los pacientes (3,21 EM por paciente). - Tipos de EM mayoritarios: omisión de medicamentos (84,1%).
Tran T et al. ³⁹	2019/ Australia	Evaluar la prevalencia y el tipo de EM al ingreso hospitalario en un servicio de COT.	Estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Unicéntrico.	198 pacientes. Edad (media ± DE): 70±16,6 años. Motivo de ingreso mayoritario: fractura de miembro inferior (42,9%). Nº medicamentos por paciente, media (IQR): 7 (4-10).	- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	1. Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: Se detectaron 1.506 EM en el 88,9% (176/198) de los pacientes y en el 50,4% (733/1454) de los medicamentos evaluados. Nº EM por paciente, media (IQR): 6 (3-10). - EM mayoritarios: Omisión de medicamentos (91%). 2. Detección y resolución de eventos adversos: Se detectaron 20 eventos adversos, implicando 28 medicamentos y 18 pacientes (9,1%). El 85% de los eventos adversos fueron relacionados con los EM.
Buck TC et al. ⁴⁰	2007/ Dinamarca	Evaluar el impacto clínico y económico de la integración de unidades farmacéuticas en unidades hospitalarias de COT.	Estudio cuasi-experimental con grupo control. Multicéntrico.	Estancia hospitalaria ≥3 días en COT. Grupo control: 1.048 pacientes. Edad (media±DE): 70,5±16,1 años. Nº prescripciones/paciente (media±DE): 10±3. Grupo intervención: 1.452 pacientes. Edad (media±DE): 72±18,8 años. Nº prescripciones/paciente (media±DE): 10±4.	- Revisión de la medicación. (El farmacéutico revisaba las prescripciones de los pacientes una vez por semana, aplicando un <i>check-list</i> con diez recomendaciones específicas según guías internacionales). - Manejo del dolor físico. - Profilaxis ETV. - Manejo de medicación sedante.	Valoración inicial ("Assessment").	1. Detección y resolución de PPI: Las PPI fueron prescripciones subóptimas, definidas como discrepancias detectadas entre la medicación actual del paciente y la medicación más efectiva, segura y eficiente según las guías internacionales. - Nº total de días con prescripciones subóptimas por paciente, media±DE: 10±10,3 (control) vs. 5±10 (intervención), p<0,0005. - Pacientes con prescripciones subóptimas: 21% (control) vs. 20% (intervención). - Pacientes con prescripciones subóptimas corregidas: 0% (control) vs 14% (intervención). 2. Utilización de los recursos sanitarios: Estancia hospitalaria (días), media±DE: 15±16,5 (grupo control) vs 17±22,1 (grupo intervención), p=0,02. 3. Costes sanitarios: La incorporación del farmacéutico clínico supuso una reducción de los costes de medicamentos y tiempo de enfermería de 3.442€. Del total de prescripciones subóptimas que fueron modificadas, el 43% supuso una reducción de costes en medicamentos.

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Xie C et al. ⁴¹	2020/ China	Evaluar el impacto de la atención farmacéutica en los servicios de COT.	Revisión narrativa.	74 estudios, servicios de COT.	- Revisión de la medicación. - Conciliación de la medicación. - SFT. - Evaluación de riesgos (profilaxis de ETV). - Educación sanitaria.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM, PFI y/o PPI: Los servicios farmacéuticos contribuyen favorablemente en los resultados clínicos de los pacientes, pero están poco desarrollados en los servicios de COT.
Weiner BK et al. ⁴²	2008/ EE.UU.	Evaluar el impacto de las intervenciones farmacéuticas sobre la incidencia y gravedad de los EM en las órdenes médicas de una unidad de Cirugía Ortopédica.	Estudio cuasi-experimental con grupo control. Unicéntrico.	Grupo control: 82 pacientes (79,3% mujeres) con una media de edad de 57 años (rango: 22-96 años). Grupo intervención: 87 pacientes (71,3% mujeres), con una media de edad de 57 años (rango: 15-88 años).	- Evaluación de riesgos (manejo perioperatorio de la medicación crónica). - Educación sanitaria. - Formación a profesionales. - Desarrollo de la historia clínica electrónica.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan").	Detección y resolución de EM: - Errores en la codificación de las alergias en las historias clínicas: 10% (grupo control) vs 7% (grupo intervención). - Reducción de los EM en un 31% (de 325 a 224). - Reducción de los EM que pueden causar daño grave o moderado en un 64% (de 142 a 66).
Monfort AS et al. ⁴³	2016/ Francia	Evaluar la necesidad de conciliación de la medicación al alta hospitalaria en una unidad de Cirugía Ortopédica.	1ª Etapa: Estudio retrospectivo sobre la calidad de la información recogida en los informes médicos al alta hospitalaria. 2ª Etapa: Estudio observacional descriptivo y prospectivo sobre la implantación de la conciliación al alta. Unicéntrico.	1ª Etapa: Revisión de 50 informes médicos de pacientes dados de alta hospitalaria (1-15 noviembre de 2012). 2ª Etapa: 30 pacientes ingresados en la unidad hospitalaria de Cirugía Ortopédica, ≥ 2 enfermedades crónicas y ≥ 3 medicamentos crónicos. Edad media \pm DE: 74,3 \pm 19,4 años.	- Conciliación de la medicación al alta hospitalaria. El farmacéutico entregaba un formulario al paciente (formulario CM) con la lista completa y exacta de su medicación y recomendaciones al alta hospitalaria. - Educación sanitaria.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan").	1. Detección y resolución de EM: 1ª Etapa: De 50 informes médicos revisados al alta hospitalaria, sólo 4% recogía información completa y exacta sobre los medicamentos domiciliarios y los cambios de medicación realizados durante el ingreso. 2ª Etapa: Adecuada concordancia entre la medicación del paciente al alta hospitalaria y la medicación recogida en el formulario CM. - Nº medicamentos prescritos por paciente en la última prescripción previa al alta hospitalaria (media \pm DE): 10,0 \pm 3. - Nº medicamentos prescritos por paciente en el informe médico de alta (media \pm DE): 2,1 \pm 1,1. - Nº medicamentos por paciente recogidos en el formulario CM (media \pm DE): 9,4 \pm 2,5. 2. Satisfacción de los pacientes y/o profesionales. - Todos los pacientes que respondieron el cuestionario de satisfacción estaban "satisfechos" o "muy satisfechos" con la utilidad del formulario CM. No pudo valorarse la satisfacción de los profesionales médicos por su baja participación en las encuestas.

Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

ANEXO I

Autor principal	Año/País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Hernández F et al. ⁴⁴	2015/ Francia	Evaluar el impacto de un programa de prescripción electrónica asistida sobre los EM en tres etapas del uso de medicamentos (prescripción, dispensación y administración) en una unidad de Cirugía Ortopédica.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. Unicéntrico.	Grupo control (etapa previa a implantación del programa): 111 pacientes y 1.593 medicamentos prescritos. Grupo intervención (etapa posterior a la implantación del programa): 86 pacientes y 1.388 medicamentos prescritos.	- Desarrollo de sistemas de información y soporte de decisiones clínicas: programa de prescripción electrónica asistida.	Valoración inicial ("Assessment").	- Detección y resolución de EM: La implantación del programa de prescripción electrónica asistida redujo un 92% los errores de prescripción (479/1593 medicamentos prescritos (30,1%) vs 33/1388 (2,4%), p<0,0001), y un 17,5% los errores de administración (209/1222 oportunidades (17,1%) vs 200/1413 (14,2%), p<0,05). No se encontraron diferencias significativas respecto a los errores de dispensación (430/1219 oportunidades (35,3%) vs 449/1407 (31,9%), p=0,07).
Lai B et al. ⁴⁵	2012/ Australia	Evaluar la persistencia al tratamiento de la osteoporosis a los cinco años en pacientes ingresados por fractura osteoporótica en COT.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	122 pacientes ingresados por fractura osteoporótica en una unidad de Cirugía Ortopédica (enero-junio 2008).	- Evaluación y reducción de riesgos: Optimización del tratamiento para la osteoporosis. El farmacéutico recomendaba añadir tratamiento para la osteoporosis (bifosfonato +/- suplemento de calcio +/- suplemento de vitamina D) para prevenir fracturas osteoporóticas.	Valoración inicial ("Assessment").	- Cumplimiento/persistencia terapéutica: La persistencia al tratamiento para la osteoporosis a los 5 años fue del 95%.
Pascual O, et al. ⁴⁶	2015/ España	Evaluar los errores de conciliación (EM) al ingreso hospitalario en un servicio de Traumatología.	Estudio observacional descriptivo y transversal. Unicéntrico.	164 pacientes (58,5% mujeres), con medicamentos crónicos al ingreso hospitalario en un servicio de Traumatología (mayo-junio 2012). Motivo mayoritario de ingreso: go-nartrosis (24,2%).	- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: 153 EM detectados al ingreso, en 48,8% de los pacientes. Nº EM por paciente, media (DE): 1,91±1,1. - Tipos de EM mayoritarios: Omisión de medicamentos (72%). De los pacientes ingresados de forma urgente, el 66,7% presentó discrepancias frente al 44,8% en pacientes programados.

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Martín MAP et al. ⁴⁷	2019/ España	Analizar los EM en pacientes traumatológicos durante sus transiciones asistenciales.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	422 pacientes hospitalizados en el servicio de Traumatología durante el periodo junio-octubre 2016 (excepto agosto).	- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: 268 EM detectados; 31,3% de los pacientes con ≥ 1 EM (edad media \pm DE: 84,4 \pm 14,7 años). - Localización de los EM detectados durante la transición asistencial: Unidad de hospitalización COT (69,8%), Reanimación post-quirúrgica (16,0%), Departamento de Urgencias (14,2%). - Distribución de los EM según el proceso de utilización de medicamentos: conciliación de la medicación (64,2%), prescripción (29,5%), dispensación (3,7%), administración (1,5%) y validación (1,1%).
Generod et al. ⁴⁸	2003/ EE.UU.	Describir la práctica del farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar en el manejo del dolor con opioides en pacientes quirúrgicos durante sus transiciones asistenciales (al ingreso, durante el ingreso y al alta hospitalaria).	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	Pacientes quirúrgicos hospitalizados en unidades de COT; neurocirugía y Cirugía Colorrectal.	- Revisión de la medicación (analgésicos). - Conciliación al ingreso. - Manejo del dolor físico con analgésicos. - SFT durante el ingreso y después del alta hospitalaria. - Asistencia a la prescripción médica. - Educación sanitaria.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car. Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	Resultados percibidos por los pacientes: percepción del dolor físico. La participación del farmacéutico en el equipo multidisciplinar mejoró el manejo analgésico con opioides de los pacientes quirúrgicos durante sus transiciones asistenciales, y se asoció con una mejoría en el dolor percibido por los pacientes.
Farris et al. ⁴⁹	2014/ EE.UU.	Evaluar si la entrega de un plan de cuidados farmacoterapéutico al alta hospitalaria podría optimizar la farmacoterapia de los pacientes, reducir sus efectos adversos, reingresos hospitalarios y visitas a urgencias.	ECA. Unicéntrico	945 pacientes hospitalizados (2007-2012): - 73,8% pacientes con ≥ 65 años; - 37,9% pacientes hospitalizados en COT; el resto en otros servicios. - Grupo intervención: GIF (grupo 1, n=314) o sin (grupo 2, n=315) entrega de plan de cuidados y evaluación del seguimiento después del alta hospitalaria. - Grupo control (grupo 3, n=316); práctica clínica habitual + conciliación de la medicación al ingreso.	- Conciliación al ingreso. (Grupos 1, 2 y 3) - Revisión de la medicación (GIF), SFT durante el ingreso, educación sanitaria, asistencia a la prescripción médica y conciliación al alta (Grupos 1 y 2). - Conciliación al alta hospitalaria con entrega del plan de cuidados farmacoterapéutico al paciente + informe de medicación dirigido a médicos generales de atención primaria y farmacias comunitarias vía fax (Grupo 1). - SFT (telefónico) después del alta hospitalaria (Grupo 1).	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car. Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	1. Detección y/o resolución de PPI: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en cuanto a la idoneidad de la medicación al alta, a los 30 días y a los 90 días después del alta. El promedio de <i>Medication appropriateness index</i> por medicación fue de 0,53 al alta y aumentó a 0,75 a los 90 días. 2. Detección y/o resolución de eventos adversos relacionados con los medicamentos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en cuanto a los eventos adversos al alta hospitalaria, a los 30 días y a los 90 días después del alta. 3. Utilización de los recursos sanitarios: Aproximadamente un tercio de todos los participantes tuvo algún tipo de utilización de los recursos sanitarios en los 30 días después del alta hospitalaria. El 15% de todos los participantes tuvo un reingreso hospitalario a los 30 días. La utilización de la asistencia sanitaria después del alta no fue estadísticamente significativa por grupo de estudio a los 30 o 90 días.

ANEXO I Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Pourrat et al. ⁵⁰	2013/ Francia	- Analizar los EM detectados durante la conciliación de la medicación al ingreso hospitalario en COT. - Evaluar el impacto clínico de estos EM y el impacto clínico de la comunicación entre la farmacia hospitalaria y la farmacia comunitaria.	Estudio observacional descriptivo y prospectivo. Unicéntrico.	278 Pacientes hospitalizados en COT (octubre 2008-febrero 2010). Edad media±DE: 72±12 años. Nº medicamentos por paciente, media±DE: 5,5±2,6.	- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados: Se detectaron EM en el 9,2% de las líneas de prescripción analizadas (N=1.532) y en el 34,2% de los pacientes (N=278). - Tipos de EM mayoritarios: Omisión de medicamentos (72,3%) y dosis errónea (15,6%). - Impacto clínico de los EM detectados: Los EM detectados fueron clasificados con riesgo de daño en 18,3% de los pacientes. - Impacto clínico de la comunicación entre la farmacia hospitalaria y la comunitaria: 69% de los EM fueron identificados intercambiando información con la farmacia comunitaria.
Farley TM et al. ⁵¹	2014/ EE.UU.	Evaluar si la participación del farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinar reduce los EM al alta hospitalaria.	ECA. Unicéntrico.	592 Pacientes hospitalizados en COT y otros servicios médicos: - Grupo 1: Intervención farmacéutica alta (n=195). - Grupo 2: Intervención farmacéutica baja (n=199). - Grupo control (n=198): práctica clínica habitual sin la participación del farmacéutico.	- Revisión de la medicación (GIF), conciliación de la medicación y educación sanitaria al alta hospitalaria (Grupos 1 y 2). - SF (telefónico) del paciente a los 3-5 días después de alta hospitalaria + entrega de plan de cuidados + envío de informe de medicación vía fax a médicos generales y farmacias de atención primaria (Grupo 1).	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	Detección y/o resolución de EM: A los 30 días después del alta hospitalaria, el número medio de discrepancias por paciente en los registros de prescripción en receta electrónica fue aproximadamente la mitad en el grupo con alta intervención farmacéutica con respecto al grupo control (0,26 vs 0,51, p=0,013).
Curatollo N et al. ⁵²	2015/ Francia	Describir los resultados de la implantación de la medicación al ingreso en dos unidades quirúrgicas de un hospital.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control: - Etapa 1 (previa a implantación de conciliación). - Etapa 2 (posterior a la implantación de la conciliación). - Etapa 3 (mejora del proceso de conciliación). Unicéntrico.	Pacientes hospitalizados en servicios de COT y Cirugía General y de Aparato Digestivo. Características principales de los pacientes de COT: Etapa 1 (n=47): Edad media±DE: 68,1 ± 18,8 años. Nº medicamentos por paciente, media±DE: 5,2±4,4. Etapa 2 (n=50): Edad media±DE: 65,8±21,3 años. Nº medicamentos por paciente, media±DE: 4,6±3,7.	Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	Detección y resolución de EM: - Prevalencia de EM detectados en pacientes de COT: Nº de EM por paciente al ingreso, media±DE: Etapa 1: 0,87±1,44; Etapa 2: 0,12±0,39. Proporción de EM corregidos: Etapa 1: 61%; Etapa 2: 67%. - Tipos de EM mayoritarios en los pacientes de COT: * Etapa 1: Omisión de medicamentos (68%). Medicamentos implicados con mayor frecuencia (29%) pertenecientes al grupo cardiovascular. * Etapa 2: Omisión de medicamentos (67%). Medicamentos implicados con mayor frecuencia (33%): sistema nervioso central. La conciliación de la medicación al ingreso redujo la prevalencia de EM por paciente y aumentó el porcentaje de EM corregidos.

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Stanley B et al. ⁵³	2019/ Australia	Evaluar el efecto de una intervención diseñada para mejorar el perfil de prescripción de analgésicos opioides en un hospital de cirugía ortopédica.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. - Etapa 1 (previa a intervención): enero 2017-junio 2017. - Etapa 2 (posterior a intervención): marzo 2018-agosto 2018. Unicéntrico.	Etapa 1: 231 pacientes (41,6% varones). Etapa 2: 230 pacientes (46,5% varones).	- Manejo del dolor físico con analgésicos. - Formación a profesionales. * Creación de grupo de expertos multidisciplinarios. * Sesiones formativas. - Desarrollo de protocolo farmacoterapéutico para el uso racional de opioides.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan").	Disminución del nº medicamentos o dosis: - Porcentaje de pacientes con prescripciones de opioides al alta hospitalaria: 82,2% (etapa 1) vs 79,6% (etapa 2) p>0,05. - Porcentaje de pacientes con combinaciones de opioides prescritos al alta hospitalaria: 71,4% (etapa 1) vs 45,7% (etapa 2), p<0,001. - Porcentaje de pacientes con planes de destete de opioides para evitar síndromes de abstinencia al alta hospitalaria: 6,9% (etapa 1) vs 87,4% (etapa 2), p<0,001.
Bauer S et al. ⁵⁴	2012/ Francia	Evaluar el impacto de un equipo multidisciplinar (formado por cirujanos ortopédicos, médicos internistas especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos y farmacéuticos) en la calidad de la antibioticoterapia de infecciones osteoarticulares en cirugía ortopédica.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. - Grupo control (etapa previa a la creación del equipo multidisciplinario): marzo 2007-marzo 2009. - Grupo intervención (etapa posterior a la creación del grupo multidisciplinario): marzo 2009-marzo 2011. Unicéntrico.	Pacientes hospitalizados en COT debido a infecciones osteoarticulares (excepto "pie diabético"). - Grupo control: 28 pacientes (53,6% varones)/32 infecciones. Edad media±DE: 61 ±22 años. Tipo de infección mayoritaria: material de osteosíntesis (50%). - Grupo intervención: 26 pacientes (50% varones)/28 infecciones. Edad media±DE: 60,7 ±20 años. Tipo de infección mayoritaria: material de osteosíntesis (39%) y prótesis (39%).	- Revisión de la medicación. (Evaluación de la antibioticoterapia prescrita).	Valoración inicial ("Assessment").	1. Detección y resolución de PPI en grupo control vs grupo intervención: - Porcentaje de pacientes con optimización de la antibioticoterapia según resultados microbiológicos: 47% vs 96%, p<0,001. - Porcentaje de pacientes con optimización de la duración del tratamiento antibiótico: 41% vs 86%, p=0,0005. 2. Resolución de problemas de salud/condiciones clínicas en grupo control vs grupo intervención: - Porcentaje de pacientes con curación clínica a los seis meses: 47% vs 57% (p=0,45). 3. Mortalidad en grupo control vs grupo intervención: - Porcentaje de pacientes fallecidos: 16% vs 14% (p=1).
Hyland et al. ⁵⁵	2020/ EE.UU.	Evaluar el impacto del farmacéutico clínico especialista en COT sobre la incidencia de complicaciones postquirúrgicas y los costes.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. Unicéntrico.	1. 715 episodios. 996 pacientes hospitalizados e intervenidos de artroplastia total de cadera (35%) o rodilla (65%). Edad media±DE: 69,5 ±8 años. 65% mujeres. Grupo control (julio 2015-febrero 2016) n=552. Grupo intervención (septiembre 2016-febrero 2017) n=444.	- Revisión de la medicación (GIF). - Conciliación de la medicación al ingreso y al alta hospitalaria (entrega del plan de cuidados al paciente). - Evaluación de riesgos (profilaxis de ETV, profilaxis antimicrobiana, manejo perioperatorio de medicación crónica, manejo de medicación sedante y/o anticolinérgica). - Manejo del dolor físico con analgésicos. - SFT (telefónico) después del alta hospitalaria. - Protocolos clínicos/farmacoterapéuticos (analgésia, fluidoterapia, antifibrinolíticos, etc).	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	1. Disminución de complicaciones post-quirúrgicas en grupo intervención vs grupo control: - Complicaciones postquirúrgicas: 1,8% vs 3,4%, p=0,760. - Eventos tromboticos postquirúrgicos: 0,0% vs 0,6%, p=0,13. 2. Utilización de recursos sanitarios en grupo intervención vs grupo control: - Reingresos hospitalarios: 1,3% vs 4,8%, p=0,002. - Estancia media hospitalaria: 2,8 vs 2,9 días (p>0,05). 3. Resultados percibidos por los pacientes y grado de satisfacción de pacientes: - Mayor grado de comprensión de la medicación y mayor grado de satisfacción en los pacientes que interaccionaron activamente con el farmacéutico (grupo de intervención). 4. Costes sanitarios: - La intervención farmacéutica se relacionó con un ahorro anual estimado de 73.410\$.

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Khotib J et al. ⁵⁶	2019/ Indonesia	Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento analgésico en pacientes con gonartrosis.	Estudio observacional descriptivo Unicéntrico.	143 pacientes (80,4% mujeres, 63% con ≥ 65 años) con gonartrosis y terapia farmacológica en un hospital traumatólogo (enero-junio 2018).	- Revisión de la medicación (analgésicos) - Manejo del dolor físico con analgésicos. - SFT durante el ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	1. Resultados percibidos por los pacientes ("Patient Reported Outcomes"): Se detectó una reducción en la intensidad del dolor según escala EVA en 79,2% de pacientes. 2. Detección y/o resolución de PFI: El 20% de los pacientes presentaron interacciones farmacológicas entre sus antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con otros AINES, antagonistas de los receptores de la angiotensina y betabloqueantes. El 29,4% presentaron efectos adversos de sus analgésicos (principalmente AINES): náuseas, dispepsia, acidez e hinchazón fueron los efectos adversos más frecuentes.
Smith DH et al. ⁵⁷	2018/ EE.UU.	Determinar si una intervención farmacéutica centrada en el paciente reduce el uso de opioides después de una artroplastia total de cadera (ATC) o artroplastia total rodilla (ATR).	ECA. Unicéntrico.	561 pacientes (60% mujeres, edad media: 66 años). - Grupo control: (n=286): 118 ATC y 168 ATR. - Grupo intervención: (n=275): 107 ATC y 168 ATR.	- Revisión de la medicación (analgésicos). - Manejo del dolor físico con analgésicos. - Educación sanitaria (información escrita, 10 días antes y 15 días después de la cirugía ortopédica, sobre el manejo de opioides, efectos adversos, recomendaciones para su retirada gradual). - SFT telefónico 90 días post-alta hospitalaria.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	1. Disminución del nº medicamentos o dosis: No diferencias significativas entre grupo control y grupo intervención respecto a la frecuencia de dispensación de opioides en los 90 días siguientes a la cirugía ortopédica: OR: 0,92 [IC95%: 0,69-1,21]. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas según el tipo de artroplastia. Los pacientes sometidos a ATC en el grupo intervención utilizaron significativamente menos opioides que los pacientes sometidos a ATC en el grupo control: OR: 0,52 [IC95%: 0,33-0,82]. 2. Utilización de los recursos sanitarios: No diferencias significativas entre grupo control y grupo intervención respecto a la frecuencia de visitas a urgencias: OR: 0,94 [IC95%: 0,53-1,66]; y visitas a consultas médicas: 0,46 [IC95%: 0,04-4,07];
Cronin M et al. ⁵⁸	2009/ EE.UU.	Describir la implantación y los resultados de un programa de tromboprofilaxis impulsado por farmacéuticos en pacientes hospitalizados en COT.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. Unicéntrico.	1.956 pacientes hospitalizados en COT para artroplastia. - Grupo control: (n=953): previo a la implantación del programa. - Grupo intervención: (n=1.003): posterior a la implantación del programa.	- Evaluación y reducción de riesgos (profilaxis de ETV). - Formación a profesionales. - Desarrollo de protocolos farmacoterapéuticos sobre tromboprofilaxis.	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	Disminución de complicaciones post-quirúrgicas: - Porcentaje de pacientes con ETV antes y después de la implantación del programa: 4,6% vs. 2,4% (reducción del riesgo: 48%). - Porcentaje de pacientes con tromboembolismo pulmonar antes y después de la implantación del programa: 0,9% vs 0,4% (reducción del riesgo: 57%).

ANEXO I
Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Fowler S et al. ⁵⁹	2012/ EE.UU.	Describir la implantación y los resultados clínicos de un servicio farmacéutico de manejo anticoagulante con warfarina en pacientes hospitalizados.	Estudio observacional descriptivo. Unicéntrico.	- 2.794 ingresos hospitalarios. - Pacientes (47% varones), hospitalizados en COT (44,6%) y en otros servicios, anticoagulados con warfarina y en seguimiento por el profesional farmacéutico desde enero 2006 hasta agosto 2007. Edad media± DE: 68,3±14,3 años.	- Evaluación y reducción de riesgos (profilaxis de ETV).	Valoración inicial ("Assessment").	Disminución de complicaciones post-quirúrgicas: De los 2.794 ingresos hospitalarios, se identificaron 59 complicaciones: 14 (0,5%) fueron eventos tromboticos y 45 (1,6%) fueron eventos hemorrágicos.
Bui T et al. ⁶⁰	2020/ Australia	Evaluar el impacto clínico del farmacéutico en la retirada gradual de los opioides prescritos después de cirugía ortopédica.	Estudio cuasi-experimental pre/post con grupo control. Unicéntrico.	- Grupo control (septiembre 2012-junio 2013): 98 pacientes (edad media±DE: 54,9±19,3 años, 51,0% varones). - Grupo intervención (agosto 2013-julio 2014): 98 pacientes (edad media±DE: 53,5±19,4 años; 55,1% varones).	- Revisión de la medicación (analgésicos). - Manejo del dolor con analgésicos. - SFT (telefónico) posterior al alta hospitalaria. - Educación sanitaria. - Desarrollo de sistemas de información y de soporte de decisiones clínicas (protocolo del manejo del dolor postoperatorio).	Valoración inicial ("Assessment"). - Plan de cuidados ("Car Plan"). - Evaluación del seguimiento ("Follow up evaluation").	1. Disminución del número de medicamentos o dosis: Reducción significativa en el consumo de opioides en las 24 horas precedentes al alta hospitalaria en el grupo intervención vs grupo control (30 vs 45 mg de dosis equivalentes a morfina oral, p=0,025). 2. Resultados percibidos por los pacientes: No diferencias en intensidad del dolor (p=0,19). 3. Detección y/o resolución de eventos adversos: Mejoría significativa en el estreñimiento (29% vs 49%, p=0,004). No se observaron diferencias significativas con respecto a otros efectos adversos.
Matoses-Chirivella C et al. ⁶¹	2019/ España	Describir y validar una guía clínica desarrollada por farmacéuticos para el manejo perioperatorio de la medicación crónica en pacientes ancianos hospitalizados en COT.	Estudio observacional descriptivo en dos etapas: 1ª desarrollo de la guía, 2ª validación de su utilidad y aplicación en los pacientes. Unicéntrico.	1ª Etapa: Elaboración de la guía por parte de farmacéutico experto en farmacoterapia y posterior revisión por la Comisión de Farmacia. 2ª Etapa: Validación por un farmacéutico experto en farmacoterapia con 15 años de experiencia ("Gold Standard") y 8 farmacéuticos con diferentes niveles de experiencia profesional. Aplicación de la guía por cada farmacéutico en 20 pacientes hospitalizados en COT (agosto-septiembre 2016).	- Manejo perioperatorio de medicación crónica. - Desarrollo de sistemas de información y soporte de decisiones clínicas (guía clínica). - Formación a profesionales (formación por parte del farmacéutico experto al resto de farmacéuticos en el uso de la guía desarrollada).	Valoración inicial ("Assessment").	- Detección y/o resolución de PPI: Desarrollo de una guía con 51 grupos terapéuticos. Para cada grupo, se incluyeron recomendaciones sobre continuar o suspender durante el periodo perioperatorio. Concordancia entre las recomendaciones realizadas por cada farmacéutico sobre el manejo perioperatorio de la medicación crónica con respecto a las recomendaciones realizadas por el farmacéutico experto ("Gold standard"). Coeficiente Kappa de concordancia: 0,8 (IC95%: 0,7-0,9).

Principales características de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica sobre la GIF en pacientes hospitalizados en Cirugía Ortopédica y Traumatología (n=29) (cont.)

ANEXO I

Autor principal	Año/ País	Objetivo principal	Tipo de estudio	Características de la muestra	Intervención farmacéutica	Etapas del proceso asistencial	Resultados principales
Pette M et al. ⁶²	2015/ Eslovenia	Diseñar y evaluar un programa multidisciplinario para la terapia secuencial (intravenosa o oral) temprana con analgésicos después de una cirugía de artroplastia total de cadera o rodilla.	ECA. Unicéntrico.	Grupo 1: (Terapia secuencial en día 2): 29 pacientes (58,6% mujeres, edad media±DE: 68,2±8,8 años). Grupo 2: (Terapia secuencial en días 4-5): 38 pacientes (60,5% mujeres, edad media±DE: 67,4±8 años) (Día 0 = cirugía ortopédica).	- Revisión de la medicación (analgésicos). - Manejo del dolor físico con analgésicos. - SFT durante el ingreso hospitalario. - Educación sanitaria a los pacientes. - Formación a profesionales. - Desarrollo de sistemas de información y soporte de decisiones clínicas (protocolo del manejo del dolor post-operatorio).	Valoración inicial ("Assessment").	<ol style="list-style-type: none"> Resultados percibidos por los pacientes: <ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de pacientes con dolor leve-moderado (puntuación < 0 = 4 puntos en la escala EVA del dolor) en grupo 1 vs grupo 2: 44,8% vs 38,5% en día 1; 75,9% vs 61,5% día 3; 72,4% vs 64,1% en día 4; y 88,9% vs 70,3% en día 5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Disminución del número de medicamentos o dosis: <ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de pacientes con consumo de analgésicos opioides en grupo 1 vs grupo 2: 79,3% vs 38,5% en día 2; 62,1% vs 10,3% día 3; 34,5% vs 41,0% en día 4; y 14,8% vs 40,5% en día 5. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Detección y/o resolución de eventos adversos: Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el estreñimiento: 3,4% vs 12,8% en día 3; 0% vs 7,7% en día 4; y 0% vs 2,7% en día 5. Costes sanitarios: Reducción significativa de los costes asociados a la terapia analgésica: grupo 1 (18,69±4,42), grupo 2 (28,14±7,34), p<0,001.
Ben Abdel-Lah L et al. ⁶³	2020/ España	- Identificar las discrepancias existentes entre la medicación prescrita al ingreso en el servicio de COT y la medicación habitual de los pacientes, determinar la prevalencia de errores de conciliación (EM) y analizar el grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas para su resolución.	Estudio observacional descriptivo. Unicéntrico.	834 ingresos hospitalarios (44,6% programados). 756 pacientes: - 66,1% mujeres. - Edad, media±DE: 72±12,3 años. - Nº medicamentos domiciliarios por paciente, media±DE: 8,1±4,3.	- Conciliación de la medicación al ingreso hospitalario.	Valoración inicial ("Assessment").	<p>Detección y resolución de EM: Se analizaron 8.422 prescripciones, identificándose un 57,7% de discrepancias con la medicación habitual de los pacientes. La mayoría de las discrepancias no justificadas se debieron a omisión de medicamento (75,2%), seguido de la modificación de la posología o vía de un medicamento (19,1%). En el 87,4% de los episodios se encontró al menos una discrepancia. Las recomendaciones propuestas por el farmacéutico fueron aceptadas en el 69,9% de los casos.</p>

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



Atrial fibrillation and QT prolongation after a single dose of hydroxychloroquine

AZNAR GARCÍA M, CANTO MANGANA J, MARTÍNEZ DE LA PLATA JE

Hospital Pharmacy Service. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería (Spain)

Fecha de recepción: 04/08/2021 - Fecha de aceptación: 31/08/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200015>

SUMMARY

Non-antiarrhythmic drugs may induce QT-prolongation and increase the risk of arrhythmias. Recent studies have determined that there is a risk of atrial fibrillation (AF) due to QT prolongation. We report a case of FA associated to QT prolongation secondary to a single dose of hydroxychloroquine (HCQ) in an 83-years-old polymedicated patient admitted to our hospital due to SARS-CoV-2 infection. Quetiapine was prescribed as regular medicine after admission and a

5-days oral HCQ regimen was started for COVID-19. Thirty minutes after HCQ loading dose, FA was reported on electrocardiogram (EKG). COVID-19 treatment is leading to use off-label drugs that may generate adverse effects. It should be considered that drugs that induce QT prolongation may be triggers for atrial arrhythmias. There is not any report of sudden onset of increased QT interval with associated arrhythmia after a single dose of HCQ, even in a short course treatment.

Key words: **Hydroxychloroquine, prolonged QT interval, COVID-19, atrial fibrillation, adverse drug reactions, drug interactions.**

Fibrilación auricular y prolongación del QT después de una dosis única de hidroxiclороquina

RESUMEN

Los fármacos no antiarrítmicos pueden inducir la prolongación del intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias. Estudios recientes han determinado que existe riesgo de desarrollar fibrilación auricular (FA) asociada a la prolongación del intervalo QT. Presentamos un caso de FA asociado a prolongación del QT

secundario a una dosis única de hidroxiclороquina (HCQ) en una paciente polimedificada de 83 años ingresada en nuestro hospital por infección por SARS-CoV-2. A la paciente se le prescribió quetiapina como parte de su medicamento habitual al ingreso y se inició tratamiento frente a COVID-19 basado en HCQ oral. Treinta minutos tras la dosis

de carga de HCQ, se informó FA en el electrocardiograma (ECG). El tratamiento de COVID-19 está llevando al uso de medicamentos no aprobados que pueden generar efectos adversos. Además, debe considerarse que los fármacos que inducen la prolongación del QT pueden desencadenar arritmias auriculares. No se han reportado casos de aparición repentina de aumento del intervalo QT con arritmia asociada después de una dosis única de HCQ.

Palabras clave: **Hidroxiclороquina, intervalo QT prolongado, COVID-19, fibrilación auricular, reacciones adversas a medicamentos, interacciones medicamentosas.**

INTRODUCTION

Non-antiarrhythmic drugs may induce QT-prolongation and increase the risk of arrhythmias and fatal outcome¹. QT-interval is a marker of ventricular repolarization and its prolongation is associated with an increased risk of ventricular arrhythmia. Recent studies have established the association between atrial arrhythmias and QT prolongation, determining that there is a risk of atrial fibrillation (AF) due to QT prolongation². According to American Heart Association, is considering QTc prolonged interval when its value is 460 ms or longer in women and 450 ms or longer in men³. Hydroxychloroquine (HCQ), is a drug recently used to treat COVID-19 and know to prolong QTc interval on chronic treatment or poisoning^{4,5}. We report a case

of AF associated to QT prolongation secondary to a single dose of HCQ in a polymedicated patient admitted to our hospital due to SARS-CoV-2 infection.

CASE SUMMARY

An 83-year-old nursing home resident was brought to Emergency Department in May 2020 due to hypertension, discomfort and diarrhea. Medical past history included left bundle branch block, hypertension, severe dementia and Parkinson's disease. Atenolol, furosemide, memantine, co-careldopa, trazodone and quetiapine were her regular medicines. She had a previous admission in March 2020 for chest pain secondary to arterial hypertension, EKG and analytic was done (table 1).

On admission, COVID-19 PCR test was done resulting positive. A 5-days oral HCQ regimen was started for COVID-19 based on a loading dose of 400 mg every 12 hours the first day following 200 mg every 12 hours. Further, after admission, quetiapine was prescribed as regular medicine at usual dose (100 mg every 24h).

Thirty minutes after 400 mg HCQ loading dose, the patient had an episode of hypotension and frailty. Electrocardiogram (EKG) was done and AF was reported. The ventricular rate was 130-140 beats per minute and the QTc interval was 543 ms. An increase of 13.83 % on the QTc interval was observed on EKG compared to the previous electrocardiogram in March 2020 (QTc 477ms). The patient was monitored, troponins and electrolytes were seriated (table 1). Amiodarone perfusion was used to treat the AF. Consequently, quetiapine was stopped due to its potential interaction with HCQ in prolonging the QT interval. The day after quetiapine interruption, a new EKG was performed where it is observed a decrease in QTc of 16.02% (QTc 543 ms to 468 ms). The patient continued her COVID-19 treatment with HCQ without presenting further cardiac events and after her stabilization she was discharged to her residence.

According to Naranjo Scale a score of 7 was obtained indicating a "probable" adverse reaction to HCQ⁶. Karch and Lasagna's Algorithm to determine the causal relationship was performed resulting a score of 5 classified as "possible"⁷. To evaluate the interaction between HCQ-Quetiapine-Trazodone Horn scale was applied, a score of 5 was resulted graded as "probable"⁸.

Advanced age, female gender, previous heart disease history, electrolyte disorders, and concomitant use of potential torsadogenic medicines are predisposing factors for the QT prolongation and arrhythmias risk¹.

Our patient had several risk factors and was on quetiapine and trazodone as regular medicines for more than a year ago. Both drugs are classified as "Conditional Risk of

TdP" drugs, according to the Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT). The appearance of arrhythmias with these drugs is uncommon and it is usually associated with poisoning or concomitant use of QT-prolonging drugs⁹.

HCQ has been used as an antimalarial for 70 years, and is now used to treat rheumatoid arthritis and systemic lupus, it have been proposed as a hopeful drug, included in numerous therapeutic protocols against SARS-CoV-2 at the beginning of the pandemic⁴. According to AzCERT HCQ is classified as "Know Risk of TdP" drug; though TdP has been reported as a HCQ uncommon adverse effect. Normally, HCQ-induced prolonged QT has been showed on chronic treatment or poisoning patients⁵.

Our patient immediately experienced FA associated to QT prolongation after a single dose of HCQ as a third drug with torsadogenic properties. Due to its pharmacokinetics, HCQ is rapidly absorbed after oral administration and has been observed a lag time before absorption of 0.57 hours¹⁰. This may explain a timeline relationship between taking a single dose of HCQ and the onset of FA due to the additive effect with chronic quetiapine and trazodone. So far, there is not any report of sudden onset of increased QT interval with associated arrhythmia after a single dose of HCQ, even in a short course treatment.

CONCLUSION

COVID-19 treatment is being a big challenge leading to use off-label drugs that may generate serious adverse effects. Further, due to the relationship between QT prolongation and AF, it should be considered that drugs that induce QT prolongation may be triggers for atrial arrhythmias. The sudden adverse reaction described highlight the need for close monitoring, especially complex patients, polypharmacy or with severe frailty who are going to take HCQ even from the first dose. This case has notified to the corresponding Pharmacovigilance Center.

Table 1. Patient's parameters and medication

	12/03/2020 (Previous admission)	19/04/2020 (HCQ admistration)	20/04/2020
Na+ (mEq/L)	135	140	142
K+ (mEq/L)	4.4	4.3	4.5
Troponin seriation (ng/L)	473-381-213	767-670-488	341
CPK (U/L)	74	-	-
HR (bpm)	85	130	68
QT (ms)	428	460	450
QTc* (ms)	477	543	468
Blood pressure (mmHg)	186/120	103/73	80/56
Sat. O2 (%)	98	98	100
QT-prolonging medication	Trazodone 50 mg/24h.	Trazodone 50 mg/24h.	HCQ 200
	Quetiapine 25 mg/ 24h.	Quetiapine 25 mg/24h. HCQ 400 mg.	mg/12h

*: Framingham Formule (Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837. PMID: 9603539).

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

BIBLIOGRAPHY

1. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-54. doi: 10.2174/1573403x12666160301120217. PMID: 26926294; PMCID: PMC4861943.
2. Zhang N, Gong M, Tse G, Zhang Z, Meng L, Yan BP, Zhang L, Wu G, Xia Y, Xin-Yan G, Li G, Liu T. Prolonged corrected QT interval in predicting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018 Mar; 41(3):321-327. doi: 10.1111/pace.13292. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29380395.
3. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 17;53(11):982-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.014. PMID: 19281931.
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33031652; PMCID: PMC7556338.
5. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2020 Sep 22:1-12. doi: 10.1080/15563650.2020.1817479. Epub ahead of print. PMID: 32960100.
6. 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.
7. 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.
8. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007 Apr;41(4):674-80. doi: 10.1345/aph.1H423. Epub 2007 Mar 27. PMID: 17389673.
9. Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Apr;6(8):147. doi: 10.21037/atm.2018.03.17. PMID: 29862236; PMCID: PMC5952011.
10. Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. *J Pharm Sci.* 1992 Feb;81(2):155-9. doi: 10.1002/jps.2600810211. PMID: 1545355.

Trombocitopenia asociada a ceftarolina en combinación con daptomicina: a propósito de dos casos

PINILLA RELLO A, HUARTE LACUNZA R, MAGALLÓN MARTÍNEZ A, CAZORLA PODEROSO L

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Fecha de recepción: 14/07/2021 - Fecha de aceptación: 19/08/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200016>

RESUMEN

Introducción: La trombocitopenia inducida por fármacos es un efecto adverso cuya incidencia es desconocida, pero que puede ser potencialmente severo.

Pacientes y métodos: Se presentan los casos de dos pacientes con trombocitopenia asociada a ceftarolina y/o daptomicina utilizados en asociación en el tratamiento de endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SARM). **Resultados:** En los dos casos descritos se observó un descenso en el recuento de plaquetas durante el tratamiento combinado, continuando el efecto pese a la reducción de dosis y asociándose a ceftarolina por la secuencia temporal fármaco/efecto.

Ambos casos fueron notificados al Servicio de Farmacovigilancia. La evaluación de causalidad de ceftarolina mediante el algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo *et al.* resultó como posible en primer caso y probable en el segundo.

Conclusiones: Ante los dos casos descritos y otros recogidos en la revisión bibliográfica sobre el riesgo de trombocitopenia asociada a ceftarolina, se plantea la necesidad de realizar controles hematológicos, especialmente en pacientes con tratamientos prolongados y/o con dosis elevadas. Son necesarios estudios postautorización para evaluar la incidencia de efectos adversos poco frecuentes.

Palabras clave: Trombocitopenia, ceftarolina, daptomicina, endocarditis infecciosa, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

Thrombocytopenia associated with ceftaroline in combination with daptomycin: report of two cases

SUMMARY

Introduction: Drug-induced thrombocytopenia is an adverse effect whose incidence is unknown, but which can be potentially severe.

Patients and methods: The cases of two patients with thrombocytopenia associated with ceftaroline and/or daptomycin used in association in the treatment of infective endocarditis due to methicillin-resistant

Staphylococcus aureus (MRSA) are presented.

Results: In the two cases described, a decrease in the platelet count is shown during the combined treatment, continuing the effect despite the dose reduction and being associated with ceftaroline due to the drug/effect temporal sequence. Both cases were notified to the Pharmacovigilance Service. The causality assessment of

ceftaroline using the Karch Lasagna algorithm modified by Naranjo *et al.* was possible in the first case and probable in the second.

Conclusions: Given the two cases described and others collected in the literature review on the risk of thrombocytopenia associated with ceftaroline, it is necessary to carry out haematological controls, especially in patients with prolonged treatments and/or with high doses. Post-authorization studies are necessary to assess the incidence of rare adverse effects.

Key words: Thrombocytopenia, ceftaroline, daptomycin, bacterial endocarditis, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por fármacos (TCPIF) es un efecto adverso (EA) poco común, pero potencialmente severo. Algunos antiinfecciosos se han relacionado más frecuentemente con su aparición¹, pero en ficha técnica apenas

se contempla la incidencia de trombocitopenia como EA, y solo se dispone de casos descritos en literatura.

Se presentan dos casos con trombocitopenia asociada a ceftarolina y/o daptomicina durante el tratamiento de endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM).

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso clínico 1

Paciente de 75 años con sospecha de sobreinfección del muñón tras amputación del dedo del pie. Ante broncoaspiración e inestabilidad hemodinámica con insuficiencia ventricular izquierda (IVI) ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se inició antibioterapia empírica con meropenem y daptomicina. Tras 72h de tratamiento, en hemocultivos y en herida creció SARM dirigiéndose a antibioterapia con daptomicina 10mg/kg/día. Se realizó ecocardiograma transtorácico (ETT) confirmándose endocarditis por SARM, combinando daptomicina (día 8 de tratamiento) con ceftarolina 600mg/8h. Tras 48h, negativizaron hemocultivos. A la semana de la combinación se observó trombocitopenia progresiva (118.000 plaquetas/ μ L, figura 1) y se redujo ceftarolina (600mg/12h). El paciente sufrió empeoramiento de la amputación y síndrome de disfunción multiorgánica, falleciendo dos días después.

Caso clínico 2

Paciente de 79 años que ingresó en UCI por pancreatitis aguda, hipotensión y desaturación. Se extrajeron hemocultivos y se realizó una coronariografía con lesión en el tronco coronario izquierdo (TCI) que requiere revascularización quirúrgica trasladándose a nuestro hospital. Durante las primeras 12h en UCI, se informó de SARM en hemocultivos y catéter iniciándose daptomicina+cloxacilina. El tratamiento se suspendió tres días después, iniciando linezolid y piperacilina/tazobactam por pancreatitis. Tras 48h de ingreso, presentó sepsis e insuficiencia cardiaca, decidiendo realizar intervención coronaria percutánea implantándole 3 stents en TCI. Se confirmó bacteriemia por SARM y ante persistente crecimiento en hemocultivos, se realizó un ETE diagnosticándose endocarditis. Se suspendió linezolid y piperacilina/tazobactam, iniciándose daptomicina 10mg/kg/día y ceftarolina 600mg/8h. A las 72h, negativizaron hemocultivos.

Tras 9 días con antibiótico, el paciente presentó fracaso renal agudo (creatinina: 1,61 mg/dl) ajustándose ceftarolina 400mg/8h y daptomicina 700mg/48h. Cuatro días después, se reajustó ceftarolina 300mg/8h (creatinina: 1,8mg/dl). Se observó progresivo descenso de plaquetas apareciendo plaquetopenia a partir del 9º día de tratamiento (figura 2).

Ante la negativización, parámetros de infección negativos y 61.000 plaquetas/ μ L, el día 14 se cambió ceftarolina por cloxacilina. Al completar 4 semanas de tratamiento con hemocultivos negativos y sin signos de endocarditis, se suspendieron antibióticos. Se observó recuperación gradual de las plaquetas desde la suspensión de ceftarolina (figura 2).

Ambos casos fueron notificados al Servicio de Farmacovigilancia, y aplicando el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo *et al.*, la relación de causalidad ceftarolina-trombocitopenia fue posible en el primer caso y probable en el segundo.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia es un recuento de plaquetas en sangre <140.000 plaquetas/ μ L y como consecuencia aumenta el riesgo de sangrado.

En nuestros casos, se utilizó daptomicina y ceftarolina para tratar endocarditis por SARM, en indicación no aprobada en ficha técnica (IFFT) de ceftarolina para la que existe cierta evidencia en la literatura, avalando el uso combinado en bacteriemia persistente a pesar del tratamiento con dap-

tomicina. En ficha técnica, ceftarolina se recomienda cada 12h pero en estos casos, se utiliza cada 8h².

Ceftarolina es bactericida contra *S.aureus* manteniendo su actividad aunque pierda susceptibilidad a daptomicina/vancomicina. Ho *et al.*³ describen 6 pacientes tratados con la combinación como tratamiento de rescate tras vancomicina. El régimen cada 8h produjo T>MIC libre del 100% y 92% con CMI 0,5mg/L y 1mg/L, respectivamente. Dada la gravedad de estas infecciones, se utilizan 600mg/8h para optimizar T>CMI. La duración de la bacteriemia al iniciar ceftarolina fue extremadamente corta, como en nuestros casos.

Los EA más notificados para ceftarolina en "vida real" han sido neutropenia y rash, asociándose a tratamientos prolongados y pautas cada 8h en IFFT⁴. En un estudio con 77 pacientes, la incidencia de neutropenia fue 10-14% con >2 semanas de tratamiento, y 21% con >3⁴.

Sin embargo, la trombocitopenia ha sido menos descrita. En un estudio con 74 pacientes, se observaron 5 eventos de trombocitopenia. No observaron diferencias entre pacientes que recibieron dosificación cada 8h o cada 12h ($p=0,4$), pero presentaron más EA aquellos con tratamientos prolongados (17 días frente 6,5, $p=0,002$)⁵. En otro estudio en IFFT, con 84 pacientes, 2 sufrieron trombocitopenia⁶.

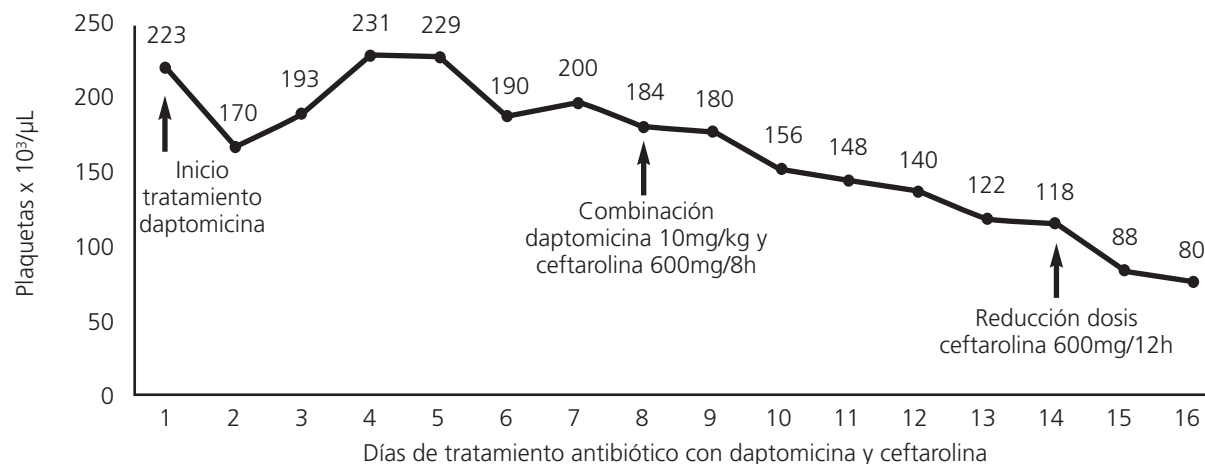
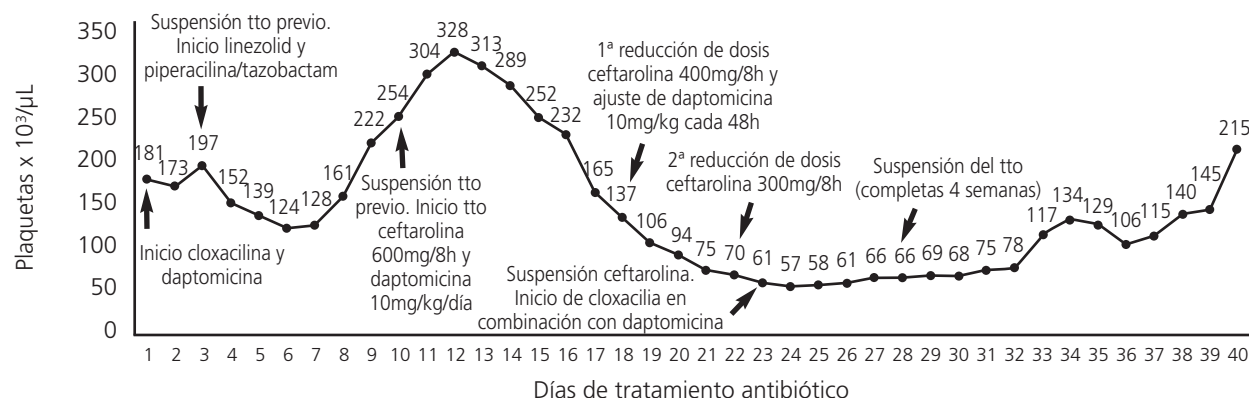
Britt *et al.*⁷, describen un caso de endocarditis con bacteriemia por SARM que no negativiza tras daptomicina por lo que inicia ceftarolina. Al 8º día observan trombocitopenia y suspenden ceftarolina con recuperación de plaquetas en una semana. Tras 15 días aparece una erupción, hipertransaminasemia y eosinofilia por lo que suspenden daptomicina y cambian a ceftarolina que produce de nuevo trombocitopenia (relación probable). Concluyen que la administración cada 8 horas pudiera haber aumentado el efecto.

En otro caso, paciente en hemodiálisis tras 6 semanas con daptomicina por SARM, desarrolló trombocitopenia al asociar ceftarolina. Se suspendió y al reintroducirla 10 días después volvió a aparecer, estableciéndose la relación causal ceftarolina-trombocitopenia como definitiva⁸.

Existen casos clínicos en la literatura de trombocitopenia por daptomicina. Grégoire *et al.*⁹ describen un caso de trombocitopenia grave (<10.000/ μ L) al 4º día de tratamiento. Leyra *et al.*¹⁰, describen un paciente con endocarditis tratada con daptomicina 10mg/kg/día y cefepime, que a los 28 días de tratamiento, desarrolló trombocitopenia retirándose cefepime, pero hasta suspensión de daptomicina las plaquetas no aumentaron. Según el algoritmo de Naranjo la relación fue probable.

En nuestros casos, ambos con daptomicina y ceftarolina; en el primero, se descartó trombocitopenia por daptomicina al haber estado 8 días en monoterapia sin plaquetopenia, mientras que en el segundo el paciente estuvo con daptomicina antes del tratamiento combinado sin objetivarse trombocitopenia.

Los estudios postautorización son importantes para detectar EA asociados a fármacos recientemente comercializados. Ceftarolina es eficaz en infecciones graves causadas por SARM, con pocas opciones de tratamiento por multi-resistencia. La neutropenia está siendo asociada con cierta frecuencia con su uso prolongado y con altas dosis (10-21% según distintos autores) pero nuestros casos y otros descritos en literatura deben alertar sobre el riesgo de trombocitopenia y debería recomendarse la monitorización de los parámetros hematológicos, principalmente en IFFT con tratamientos prolongados.

Figura 1. Evolución de los valores analíticos de plaquetas durante el tratamiento antibiótico**Figura 2. Evolución de los valores analíticos de plaquetas durante el tratamiento antibiótico**

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, Schobben AFAM, Egberts ACG, van Solinge WW, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf.* 2006;29(8):713-21. doi: 10.2165/00002018-200629080-00008.
- Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):1-7. doi: 10.1093/ofid/ofx084.
- Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1267-70. doi: 10.1093/jac/dks006.
- Furtek KJ, Kubiak DW, Barra M, Varughese CA, Ashbaugh CD, Koo S. High incidence of neutropenia in patients with prolonged ceftaroline exposure. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2010.3. doi: 10.1093/jac/dkw062.
- Dellabella A, Roshdy D, Martin KE. High Incidence of Adverse Effects With Extended Use of Ceftaroline. *Ann Pharmacother.* 2016;50(12):1068-9. doi: 10.1093/jac/dkw062.

10.1093/jac/dkw062.

- Alonso Álvarez A, Ramos Merino L, Castelo Corral LM, Padín Trigo A, Sousa Regueiro D, et al. Ceftaroline fosamil: clinical experience after 23-month prescription in a tertiary hospital. *Rev Española Quimioter.* 2021;1-5. doi: 10.37201/req/119.2020.
- Britt RS, Pearson JC, Mahoney MV, Carlson AA. Ceftaroline-Induced Thrombocytopenia: A Case Report. *Ann Pharmacother.* 2019;53(7):762-3. doi: 10.1177/1060028019835208.
- Marler J, Twilla JD, Finch CK, Animalu C. Severe Ceftaroline-Induced Thrombocytopenia With Rapid Onset on Rechallenge. *Ann Pharmacother.* 2020;54(2):187-8. doi: 10.1177/1060028019879086.
- Grégoire C, Brumpt C, Loirat D, Lau N, Bruel C, Philippart F, et al. A case of daptomicin-induced immune thrombocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(12):6430-1. doi: 10.1128/AAC.01787-12.
- Leyra F, Perez-Chuliá N, Jofré C, Suarez-Gonzalo L, del Ser NP, Moreno I. Thrombocytopenia and neutropenia associated with daptomicin USE. *J Chemother.* 2016;28(5):425-7. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000032.

Efectividad cemiplimab en el cáncer de células escamosas, a propósito de un caso

TEJEDOR TEJADA E¹, FERNÁNDEZ FREIRE A²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Oncología

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

Fecha de recepción: 04/09/2021 - Fecha de aceptación: 10/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200017>

RESUMEN

Cemiplimab ha mostrado una actividad antitumoral sustancial en pacientes con carcinoma cutáneo de células escamosas. Los pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado tienen un pronóstico precario con la

terapia sistémica convencional. Presentamos un caso clínico de la seguridad y la actividad antitumoral de cemiplimab en un paciente con carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado.

Palabras clave: **Inmunoterapia, anti-PDL1, oncología.**

Cemiplimab effectiveness in squamous cell cancer, a case report

SUMMARY

Cemiplimab has shown substantial antitumor activity in patients with cuta-

neous squamous cell carcinoma. Patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma have a poor

prognosis with conventional systemic therapy. We present a case report of the safety and antitumor activity of cemiplimab in a patient with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma.

Key words: **Immunotherapy, anti-PDL1, oncology.**

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso cutáneo (CEC) es el segundo cáncer de piel más frecuente; únicamente el carcinoma basocelular tiene una incidencia mayor¹. Los factores de riesgo del carcinoma escamoso cutáneo son la exposición crónica al sol, la edad avanzada, la sensibilidad de la piel a la radiación ultravioleta y la inmunosupresión. En Europa, la incidencia estandarizada por edad es de 9-96 por cada 100.000 hombres y de 5-68 por cada 100.000 mujeres^{2,3}. El riesgo global de metástasis por CEC se sitúa entre el 2 y el 6%⁴.

Aunque la cirugía representa el tratamiento de elección, la radioterapia se ha posicionado en primera línea en aquellos pacientes con rechazo a la cirugía. Actualmente en este tipo de patologías la quimioterapia queda posicionada en una segunda línea, tras recaída. Por otra parte, en los tumores avanzados en algunos sitios responden mejor a la quimioterapia y radioterapia concurrentes que a la radioterapia sola. El objetivo es potenciar el efecto clínico para prolongar la duración de la respuesta⁵⁻⁷.

Por otra parte, el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en el carcinoma escamoso cutáneo. Los inhibidores del punto de control de muerte celular programada (PD-1) son de interés, ya que la expresión del correspondiente ligando PD-L1 está asociada a la recidiva regional

y a las metástasis ganglionares. Cemiplimab es anticuerpo monoclonal recombinante humano que actúa bloqueando la interacción entre PD-1 y su ligando. Las células neoplásicas expresan el ligando de PD-1 y PD-2, que al interactuar con el receptor PD1 de los linfocitos T inhiben la respuesta inmune. Este fármaco impide la inhibición de los linfocitos T por las células tumorales, por ello favorece la activación del sistema inmune. Presentamos un caso diagnosticado de carcinoma escamoso cutáneo avanzado, quien fue tratado con cemiplimab con resultado sorprendentemente existoso^{7,8}.

En diciembre 2018, un paciente de 80 años acude a la consulta de oncología debido a la presencia de una pieza cutánea ovoidea de 3,7 x 3 cm, que presenta en la superficie una lesión en cuero cabelludo sobrelevada y ulcerada, grisacea, queratósica e indurada, con una longitud de 2,4 cm de diámetro máximo. Se solicita una tomografía axial computerizada (TAC), con motivo de ver la infiltración, y se toma biopsia para anatomía patológica. Se diagnostica de carcinoma de células escamosas escasamente diferenciado (g3), ulcerado, infiltrante con una penetración en profundidad de 7 mm. Los resultados de estudios complementarios de inmunohistoquímica fueron:- CAMP 5.2, CK 20, synaptofisina y CD 56: positivas; mientras que CK 7 y TTF1: negativos. Como plan de actuación se decide en el comité de

oncología la cirugía mediante exeresis de la zona tumoral con posterior aplicación de radioterapia (50 Gray durante 5 semanas). En diciembre 2019, tras un intervalo libre de progresión de un año, en el TAC de revisión se aprecian nuevos focos hipermetabólicos localizados en: en la región parietal derecha del cuero cabelludo una masa hipermetabólica SUV 8.16 y adenopatía laterocervical derecha nivel II-B SUV 5.79. Al considerar progresión de la enfermedad, se plantea en la comisión de especialistas la posibilidad de derivar el paciente a la Unidad de Paliativos. Finalmente se decide el inicio de inmunoterapia con un fármaco anti-PD1, cemiplimab con la pauta estándar 350 mg cada 21 días. Desde el segundo ciclo se observa una respuesta parcial y tras el cuarto una respuesta total de la zona afectada. Después de 22 ciclos de cemiplimab el paciente continúa en respuesta total con muy buena tolerancia. Una de las hipótesis planteadas ante la gran respuesta de este paciente a la inmunoterapia es que algunos cánceres con alta tasa tumoral, como es en este caso, se han asociado a una mayor tasa de respuesta a la terapia anti-PD-1. Aunque puede variar esto en función de cada tipo de cáncer, podemos predecir que en el carcinoma escamoso cutáneo existe cierta correlación entre la carga mutacional del tumor y la respuesta a la inmunoterapia^{9,10}.

Para concluir, cemiplimab puede ser una buena opción para pacientes con carcinoma cutáneo escamoso avanzado, al ser una patología con tanta limitación de tratamientos y cuyo desenlace es la derivación del paciente al Servicio de Unidad de Paliativos. Aunque no está claro cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento, las recomendaciones recientes sugieren mantener la terapia hasta la progresión o la toxicidad inaceptable¹¹.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29863979.
2. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):294-305. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31952975; PMCID: PMC7771329.
3. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-47
4. A.S. Weinberg, C.A. Ogle, E.K. Shim. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An update. *Dermatol Surg*. 33 (2007), pp. 885-899 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33190.x>.
5. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018;96:34-43.
6. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2000;88:876-883.
7. Esposito, A; Criscitiello, C; Curigliano, G. Immune checkpoint inhibitors with radiotherapy and locoregional treatment: synergism and potential clinical implications. *Oncology*: November 2015 - Volume 27 - Issue 6 - p 445-451 doi: 10.1097/CCO.000000000000225.
8. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-51.
9. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2500-2501. doi:10.1056/NEJMc1713444.
10. Qin BD, Jiao XD, Zang YS. Tumor mutation burden to tumor burden ratio and prediction of clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *Med Hypotheses*. 2018 Jul;116:111-113. doi: 10.1016/j.mehy.2018.05.005. Epub 2018 May 16. PMID: 29857892.
11. NICE. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Available from: www.nice.org.uk. 2019 [Last accessed March 17, 2021].



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

Centros de investigación por contrato en la conducción de ensayos clínicos

SABORIDO MARTÍN L, ÁLVAREZ GUERRA CS, GONZÁLEZ HERNÁNDEZ Z, RIQUELME ABREU I

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana (Cuba)

Fecha de recepción: 20/10/2021 - Fecha de aceptación: 09/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000200018>

Sr. Director:

El desarrollo de un producto en investigación durante la etapa de evaluación clínica exige la aplicación y el cumplimiento estricto de las buenas prácticas clínicas (BPC) y criterios bioéticos, que aseguren el bienestar de todos los sujetos involucrados. Constituyendo lo anterior uno de los principales retos.

La garantía de un resultado válido y útil para su interpretación, se sustenta entre otros aspectos en un ensayo clínico (EC) diseñado y conducido adecuadamente, lo que puede ser llevado a cabo por personas o entidades denominadas, promotor, o por un centro de investigación por contrato (CRO, *Contract Research Organization*, por sus siglas en inglés) en los que los promotores pueden transferir alguna o todas sus obligaciones y funciones.

La diversa composición y especialización en investigación clínica del capital humano que integra un CRO, le permite asumir los roles y contar con el tiempo para dedicarse sólo a esta etapa de la investigación, lo que acorta los tiempos, ahorra recursos y garantiza calidad del proceso. Sin embargo, en el caso del promotor, en su mayoría son centros de investigación o farmacéuticas, que se especializan generalmente en la concepción de la molécula y transitan hasta la formulación, no contando con personal especializado para realizar las actividades correspondientes a la etapa clínica.

Atendiendo a las ventajas que representan para el proceso de desarrollo de un nuevo producto el trabajar con un CRO durante la etapa clínica, se muestran algunas de las funciones que le pueden ser transferidas:

- Asumir los trámites administrativos, aprobaciones y firmas de contratos, aspectos estos que pueden retrasar el inicio de la investigación, sobre todo cuando hay un número considerable de investigadores y sitios participantes.

- Realizar la formación del personal participante en temas como las BPC, protocolo que se implementará y requisitos reguladores vinculados.

- Supervisar que se garantice la seguridad de los sujetos, el cumplimiento del protocolo y la presencia de todos los documentos esenciales.

- Realizar la etapa clínica de la investigación de manera total o parcial, que va desde la confección del protocolo, la ejecución, el manejo de datos, el procesamiento estadístico, hasta el informe final.

Para poder asumir las funciones mencionadas, el CRO debe velar porque las investigaciones clínicas en cada institución participante, se realicen siguiendo las normas éticas y metodológicas que garanticen la veracidad y trazabilidad de los resultados. Los datos generados formarán parte del expediente para el registro, comercialización o extensión de uso del producto que se investiga. En este sentido el personal del CRO verifica que:

- El investigador garantice la integridad, trazabilidad, legibilidad y plazo de entrega de los datos para lograr que la información del EC se registre, maneje y almacene de forma tal que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

- El equipo de investigación cuente con personas calificadas para asumir las funciones de la investigación.

- Se cumpla y evidencie, en los documentos fuente, el proceso de obtención y documentación del consentimiento informado, la verificación de los criterios de inclusión, exclusión y cualquier indicación y sus resultados.

- Se garantice el cumplimiento de las regulaciones y la adherencia a las BPC y a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

- Se controlen y garanticen las condiciones de conservación y dispensación del producto en investigación, así como el uso adecuado en los sujetos del estudio y que no existan violaciones de los procedimientos de los procesos de envío, recepción, almacenaje o entrega.

Un CRO para ser contratado, debe contar con el personal cualificado y con experiencia, para garantizar la calidad de la documentación generada durante la investigación, contribuyendo a la fiabilidad de los procedimientos realizados y de los datos obtenidos, elementos imprescindibles para la interpretación de los resultados. Con su actuar constituye un soporte técnico del estudio en todas las etapas porque son gestores entre las partes aportando especialización y experiencia.

Las consideraciones expresadas anteriormente ratifican las ventajas que para realizar un EC representa la contratación de un CRO enmarcadas en: disminución de los tiempos de ejecución, mayor control y gestión en el ensayo. A esto se adiciona un valor agregado, la imparcialidad, elemento que de no tenerse en cuenta, puede conllevar a polémicas y conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual MA, Jiménez G, Fors M, López I, Rodríguez O, Torres A, et al. La Organización de los Ensayos Clínicos en Cuba: Influencia en el desarrollo de los productos de la Industria Médico-Farmacéutica y Biotecnológica y en el Sistema de Salud de Cuba. Premio Anual de la Salud, Concurso Nacional. Enero 2010. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v45n1/far02111.pdf>.
2. Cuevas Olga L, Molina Ana M, Fernández Diana R. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur* vol.14 no.1 Cienfuegos ene.-feb. 2016.
3. Grupo Experto de Trabajo de la Conferencia Internacional de Armonización. Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Conferencia Internacional de Armonización sobre Requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos. 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/959fml-spanish.pdf>.
4. Ministerio de Salud Pública. Cuba. Directrices sobre buenas prácticas clínicas en Cuba. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana: MINSAP; 2000.
5. ICH. Integrated Addendum to E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) Bruselas: International Conference on Harmonisation; 2016.



Esta 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.

