

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 33 N°3

Editorial

Cosmetovigilancia en Latinoamérica
Zamorano Carrillo A. 219

Originales

Evaluación de los comparadores empleados en los estudios pivotales de nuevos medicamentos e indicaciones
Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Moreno Ramos C, Borrero-Rubio JM. 221

Evaluación del focus group con personas trans 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, Fernández-Bravo J, Albert M, Vicente A, Soler Company E, López Guzman J 237

Uso y optimización de una metodología para la priorización de la validación de métodos analíticos basada en la evaluación de riesgos en Servicios de Farmacia Hospitalaria
Pascual-Masiá L, Calvo Martínez MI, Martínez-Galán F 244

Utilización del soporte nutricional parenteral en pacientes oncológicos al final de la vida
Gea Navarrete S, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Soler Company E. 249

Estudio del switch de adalimumab por su biosimilar en un hospital de tercer nivel
Sanz-Alonso V, Leralta-González C, Marín Gorriño R, Iturbe-Heras M, Hurtado Gómez MF, Caso-González A 253

Análisis e implementación de un modelo asistencial basado en la integración de un fármaco de hospital en un Servicio de Hematología y Hemoterapia
Alarcón Payer C, Jiménez Morales A, Puerta Puerta JM, Jurado Chacón M, Calleja Hernández MA. . . . 259

Efectividad y seguridad de los tratamientos para el riesgo cardiovascular según la perspectiva de los pacientes. Estudio cualitativo
Gómez Baraza MC, Pibernat-Mir L, Silva-Castro MM . 264

Descentralización de la elaboración de los tratamientos antineoplásicos. Optimización de los recursos
Del Rosario García B, García Gil S, Nazco Casariego GJ, Oramas Rodríguez J, Gutiérrez Nicolás F. 270

Red de intercambio de medicamentos de alto coste entre hospitales de Castilla La Mancha
Proy Vega B, Gómez Lluch MT, Notario Dongil C, Alañón Pardo MM, Marcos De La Torre A, Andrés Navarro N 273

Atezolizumab in advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: experience in real clinical practice
García Basas L, Sánchez Cuervo M, Pérez Anchordoqui D, Alonso Gordo T, Álvarez Díaz A . . 277

Artículos especiales

Cosmetovigilancia, ¿la última vigilancia?
Madurga Sanz M 284

La Farmacia Hospitalaria ante situaciones de emergencia nuclear
Cajade-Pascual F, Puente-Iglesias M, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A, Gonzalez-Barcia M 291

Estudio sobre el diagnóstico situacional de la Política Nacional de Medicamentos de Panamá
Conte Valdes E, Credidió Dixon I, Castellero Donoso G, Zamorano Castellero C, Atencio E, Gómez Quintero B 300

Revisión

Revisión del tratamiento no farmacológico del dolor en neonatos con sacarosa oral
Pinilla Rello A, Escolano Pueyo A, Serrano Viñuales I, Magallón Martínez A, Casajús Navasal A, Ripoll Lozano AI. 307

Casos clínicos

Monitorización plasmática tras la absorción sistémica de tacrolimus rectal en colitis ulcerosa refractaria a tratamiento habitual
Puplá Bartoll A, Bellés Medall MD, Muñoz Vicente M, Ferrando Piqueres R. 314

Abordaje multidisciplinar con resultados en salud en paciente VIH crónico complejo con sospecha de infección por SARS-CoV-2
De La Calle-Riaguas B, Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD 317

Carta al Director

Inteligencia artificial en Farmacia Hospitalaria: Primum non nocere
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C 321



**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@revistadelaoafil.org

DIRECTOR HONORARIO

Enrique Soler Company, PhD, PharmD.

Valencia (España)

COMITÉ EDITORIAL

José María Alonso Herreros

Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)

Aldo Álvarez-Risco

Carrera de Negocios Internacionales

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

Francisco José Araujo Rodríguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

Aida Batista

Centro Hospitalar do Médio Ave. EPE (Portugal)

Mario Borjes Rosa

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

Patrícia de Carvalho Mastroianni

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de

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

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco.

Universidad de Guadalajara (México)

Anxo Fernández Ferreiro

Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

Fernando Gutiérrez Nicolás

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Santa Cruz de Tenerife (España)

Selene Guadalupe Huerta Olvera

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

Leire Leache Alegria

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

Pamplona (España)

Irene Mangues Bafalluy

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

Jean Mesa Quintero

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.

Universidad de Antioquia. 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)

Maria Elena Sepúlveda

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

JEFE DE REDACCIÓN

Santiago Montesinos Ortí

redaccion@revistadelaoafil.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@revistadelaoafil.org

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Company Valor Comunicaciones S.L.

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

Número suelto: 30 € (40 \$USA)

contacto@companyvalor.com

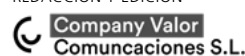
ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaoafil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN

www.ilaphar.org/normas/

REDACCIÓN Y EDICIÓN



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, Sic 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)

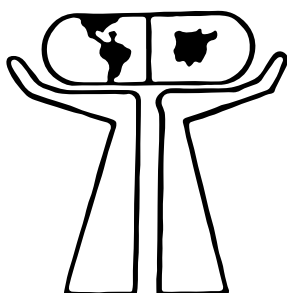
ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre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

Editorial

- Cosmetovigilance in Latin America
Zamorano Carrillo A 219

Originals

- Assessment of comparators used in pivotal studies of new medicines and indications
Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Moreno Ramos C, Borrero-Rubio JM. 221

- Evaluation of the focus group with trans people carried out in the project "Equality and non-discrimination in pharmaceutical care for transsexual people in Spain. Preparation of a white paper"
Montaner Abasolo MC, Fernández-Bravo J, Albert M, Vicente A, Soler Company E, López Guzman J 237

- Implementation and optimisation of a tool for the prioritisation of analytical method validation based in risk management in Hospital Pharmacies
Pascual-Masiá L, Calvo Martínez MI, Martínez-Galán F 244

- Use of parenteral nutritional support in cancer patients at the end of life
Gea Navarrete S, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Soler Company E. 249

- Study of adalimumab switch for its biosimilar in a tertiary hospital
Sanz-Alonso V, Leralta-González C, Marín Gorricho R, Iturbe-Heras M, Hurtado Gómez MF, Caso-González A. 253

- Analysis and implementation of a healthcare model based on the integration of a hospital pharmacist in a Hematology and Hemotherapy Service
Alarcón Payer C, Jiménez Morales A, Puerta Puerta JM, Jurado Chacón M, Calleja Hernández MA. 259

- Effectiveness and safety of cardiovascular risk treatments according to the patients' perspective. Qualitative study
Gómez Baraza MC, Pibernat-Mir L, Silva-Castro MM 264

- Decentralisation of the preparation of antineoplastic treatments. Resources optimisation
Del Rosario García B, García Gil S, Nazco Casariego GJ, Oramas Rodríguez J, Gutiérrez Nicolás F. 270

- High-cost medication exchange network between hospitals of Castilla La Mancha
Proy Vega B, Gómez Lluch MT, Notario Dongil C, Alañón Pardo MM, Marcos De La Torre A, Andrés Navarro N 273

- Atezolizumab in advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: experience in real clinical practice
García Basas L, Sánchez Cuervo M, Pérez Anchordoqui D, Alonso Gordoia T, Álvarez Díaz A 277

Special articles

- Cosmetovigilance, the last vigilance?
Madurga Sanz M 284

- The Hospital Pharmacy in nuclear emergency situations
Cajade-Pascual F, Puente-Iglesias M, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A, Gonzalez-Barcia M 291

- Study on the situational diagnosis of the National Drug Policy of Panama
Conte Valdes E, Credidió Dixon I, Castellero Donoso G, Zamorano Castellero C, Atencio E, Gómez Quintero B 300

Review

- Review of non-pharmacological treatment of pain in neonates with oral sucrose
Pinilla Rello A, Escolano Pueyo A, Serrano Viñuales I, Magallón Martínez A, Casajús Navasal A, Ripoll Lozano AI. 307

Clinical cases

- Plasma monitoring after the systemic absorption of rectal tacrolimus in ulcerative colitis refractory to the habitual treatment
Puplá Bartoll A, Bellés Medall MD, Muñoz Vicente M, Ferrando Piqueres R. 314

- Multidisciplinary approach with health outcomes in a complex chronic HIV patient with suspected SARS-CoV-2 infection
De La Calle-Riaguas B, Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD 317

Letter to the Editor

- Artificial intelligence in Hospital Pharmacy: Primum non nocere
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C 321



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.



Enfermedades
reumatólogicas



Enfermedades
dermatológicas



Enfermedades
inflamatorias
intestinales



Tratamientos de
infertilidad

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?

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

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



LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◀ *Vídeo de muestra de la web*

🐦 @Tufarmaweb

Cosmetovigilancia en Latinoamérica

ZAMORANO CARRILLO A

Presidente de OFIL Internacional, 2021-2024.

Fecha de recepción: 06/07/2023 - Fecha de aceptación: 08/07/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300001>

Se puede definir al cuidado personal con su propio nombre: cuidar de uno mismo. El cuidado personal incluye cualquier cosa que hagas que te ayude a mantenerte saludable física, mental y espiritualmente¹. El uso de los productos cosméticos son coadyuvantes del cuidado personal y su uso para el ser humano es casi imprescindible, desde un jabón, pasta dental, crema hidratante, protector solar, máscara de pestañas, perfume, etc., pero ¿qué hay de la seguridad de un producto cosmético? Resultaría fácil de responder si consideramos que un producto cosmético, tiene la función de limpiar, perfumar y mantener en buen estado nuestra piel (ver Tabla 1)

El término de cosmetovigilancia fue acuñado por Martine Vigan⁸: consiste en la recolección, evaluación y seguimiento de las notificaciones espontáneas de los efectos indeseables observados con el uso de cosméticos en condiciones normales y previsible. Desde 1975, Francia fue el primer país europeo en crear una normativa (Ley n° 75-604) sobre cosméticos bajo el impulso de su Ministra de Salud, la Sra. Simone Veil⁹. Desafortunadamente un suceso lamentable tuvo que ocurrir en 1972, habiendo 204 niños afectados en una epidemia de intoxicación percutánea por hexaclorofeno en Francia, y 36 de ellos murieron. El síndrome consistió en lesiones cutáneas ulcerosas y una encefalopatía. La fuente del agente tóxico fue un "polvo para bebés" de talco, que debido a un error de fabricación, contenía entre un 6% y un 3% de hexaclorofeno¹⁰.

Latinoamérica es un importante mercado para distintas marcas comerciales que ofertan sus productos en puntos de venta fijos y con la explosión del *e-commerce* el acceso es muy grande. Si bien, las marcas hacen lo posible de transmitir toda la información necesaria desde el etiquetado del producto, publicaciones en revistas, comerciales de televisión, páginas web y redes sociales, la realidad es que siempre hay consumidores en el afán de usar el producto de moda, desconociendo el tipo y estado de su piel, ignorando además la posible sensibilidad con algunos componentes de las fórmulas de los productos pueden llegar a presentar efectos indeseables.

Algunos países han tomado la iniciativa de realizar actividades de cosmetovigilancia y publicar en las páginas de sus agencias regulatorias el proceso para realizar la notificación de efectos indeseables, tales como: Argentina¹¹ Chile¹², Brasil¹³.

La cosmetovigilancia viene a sumarse a las actividades de vigilancia que se realizan, teniendo en cuenta factores como el desarrollo económico y las nuevas tendencias del mundo cosmético que suman ciertas estrategias de mercadotecnia, las cuales hacen posible que el número de consumidores aumente, estando expuestas a más sustancias químicas. Por lo que, el cambio de hábitos en el uso más

Tabla 1. Definición de cosmético de algunos países en Latinoamérica.

MÉXICO
Se consideran productos cosméticos, las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, o con los dientes y mucosas bucales con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana ² .
REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá
Es toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos), o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado ³ .
COMUNIDAD ANDINA Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú
Toda sustancia o formulación destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar o mejorar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales ⁴ .
CHILE
Cualquier preparado que se destine para ser aplicado externamente al cuerpo humano con fines de embellecimiento, modificación de su aspecto físico o conservación de las condiciones físico químicas normales de la piel y de sus anexos ⁵ .
ARGENTINA
Productos cosméticos, para la higiene personal y perfumes a aquellas preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticas o sus mezclas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano: piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y membranas mucosas de la cavidad oral, con el objeto exclusivo o principal de higienizarlas, perfumarlas, cambiar su apariencia, protegerlas o mantenerlas en buen estado y/o corregir olores corporales. Estos productos no podrán proclamar actividad terapéutica alguna ⁶ .
BRASIL
Productos de higiene personal, cosméticos y perfumes: son preparados constituidos por sustancias naturales o sintéticas, para uso externo en las diversas partes del cuerpo humano, piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y mucosas de la cavidad bucal, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, cambiar su apariencia y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado ⁷ .

frecuente de cosméticos crea la necesidad de considerar nuevas normativas que se ajusten a la situación actual¹⁴.

En muchos países de Latinoamérica, el usuario del producto cosmético que llega a presentar algún efecto indeseable desafortunadamente, en la mayoría de los casos, no recibe la atención farmacéutica profesional deseada, teniendo en cuenta que tampoco considera visitar al dermatólogo para conocer la causa de su mala experiencia.

El papel del farmacéutico en la cosmetovigilancia requiere desarrollar competencias en el área de la dermatología, por lo que es necesario crear puentes con los especialistas médicos para promover la importancia de que en su consulta se reporten los eventos indeseables a los productos cosméticos, aunque estos se presenten solo de forma leve o moderada.

Uno de los elementos clave de la cosmetovigilancia es el conocer la función de cada ingrediente de una formulación, en este punto algunos países han emitido documentos que señalan las restricciones o límites permitidos dependiendo del tipo de producto cosmético tratado.

Uno de los productos que más atención pone sobre la seguridad de su uso son los tintes de cabello, en el que en sus leyendas aparece realizarse una prueba previa a su uso. Sin embargo, se debe tomar en cuenta los establecimientos que los aplican, en los que debe contarse con personal capacitado e instalaciones con adecuada ventilación para evitar accidentes¹⁵. No podemos dejar de lado, el boom del uso de las uñas de gel y toda la discusión que ha traído de sus efectos nocivos en las uñas.

Si bien hemos de considerar monitorear la seguridad de los productos cosméticos, debemos poner atención en aquellos productos cosméticos que nos permitan realizar pruebas para detectar alergias y ahí, tenemos un asunto que trabajar en cada uno de los países de la región ya que, hay algunas sustancias que presentan restricciones aduanales impidiendo su acceso al país, por lo que el kit de alergia preparado por la empresa fabricante al especialista en dermatología llega incompleto para la prueba al paciente.

Cierro este editorial sobre la cosmetovigilancia en Latinoamérica, citando a Mariano Madurga¹⁶:

“Cada día más, las nuevas tecnologías y el trabajo colaborativo entre diferentes profesionales de la salud permiten el uso adecuado de los cosméticos, productos cuyo fin es el de limpiar, perfumar, modificar el aspecto de las superficies corporales y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado. Todo ello sin perjudicar o empeorar la salud del paciente.”

Conflictos de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Southern New Hampshire University. ¿Qué es el Cuidado Personal y por qué es importante? 14 de enero de 2021. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://es.snhu.edu/noticias/que-es-el-cuidado-personal-y-por-que-es-importante#:~:text=Se%20puede%20definir%20al%20cuidado,saludable%20f%C3%ADsica%2C%20mental%20y%20espiritualmente>
2. Cámara de Diputados de la Federación de Estados Unidos Mexicanos. Decreto por el que se reforman y adicionan diversos artículos de la Ley General de Salud, en materia de cosméticos. [consultado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/lgs.htm>
3. La Gaceta. Diario Oficial. Resolución n° 467-2022 (COMIECO-C). Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 71.03.36: 21. ICS: 71.100, 1ª revisión. Viernes 02 de septiembre de 2022, n° 165, pag. 9094-7. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.lagaceta.gob.ni/lagaceta-n%C2%BA-165-viernes-02-de-septiembre-de-2022/>
4. Secretaría General de la Comunidad Andina. Decisión N° 833. Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos. Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena, Lima 2018; 35 (3450): 1-17 [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.comunidadandina.org/DocOficialesFiles/Gacetas/Gaceta%203450.pdf>
5. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Decreto 239. Aprueba reglamento del sistema nacional de control de cosméticos. Ministerio de Salud. [consultado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=211455>
6. Resolución del Ministerio de Salud y Acción Social, Argentina. Productos cosméticos. Resolución 155/98, Actualización de normas relacionadas con Productos Cosméticos para la Higiene Personal y Perfumes y las actividades inherentes a los mismos. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Cosmeticos/Resolucion_1998_155.pdf
7. Diario Oficial de Unión. Ministerio de salud/ANVISA. Resolución - RDC n° 752, de 19 de septiembre de 2022. Dispone sobre la definición, clasificación, requisitos técnicos de etiquetado y envasado, parámetros para el control microbiológico, así como requisitos técnicos y procedimientos para la regularización de productos de higiene personal, cosméticos y perfumes. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-752-de-19-de-setembro-de-2022-430784222>
8. Vigan M. Les nouveaux allergènes des cosmétiques. La cosmetovigilance. Ann Dermatol Venereol 1997; 124: 571-5. PMID: 9740859.
9. INCI Beauty. La réglementation cosmétique. Origine et histoire. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://incibeauty.com/blog/215-origine-et-histoire>
10. Martin-Bouyer G, Lebreton R, Toga M, Stolley PD, Lockhart J. Outbreak of accidental hexachlorophene poisoning in France. Lancet 1982 Jan 9; 1(8263): 91-5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90225-2.
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentina. Normativa de Cosméticos. [consultado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_cosmeticos_cuerpo.asp
12. Instituto de Salud Pública de Chile. Cosméticos – RAC. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/materiales-complementarios-de-sistema-de-vigilancia-integrada/cosmeticos-raq/>
13. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil. Asuntos Inspección y seguimiento. Cosmetovigilancia. [consultado 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cosmetovigilancia>
14. Altıokka İ, Üner M. Safety in Cosmetics and Cosmetovigilance, Current Regulations in Türkiye. Turk J Pharm Sci. 2022 Oct 31; 19(5): 610-7. doi: 10.4274/tjps.galenos.2021.40697.
15. Celi, E. 12 Mujeres Intoxicadas. Últimas Noticias. Ecuador, 8 de agosto de 2015 [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ultimasnoticias.ec/noticias/28321-se-intoxicaron-en-media-clase-de-belleza.html>
16. Madurga Sanz M. El papel de la cosmética: excipientes y conservantes. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11 Supl 15: s81-s100. [consultado el 15 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://pap.es/articulo.php?lang=es&id=1028>



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

Evaluación de los comparadores empleados en los estudios pivotaes de nuevos medicamentos e indicaciones

ALEGRE-DEL-REY EJ, FÉNIX-CABALLERO S, MORENO RAMOS C, BORRERO-RUBIO JM

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz, España)

Fecha de recepción: 27/01/2023 - Fecha de aceptación: 27/02/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300002>

RESUMEN

Objetivo: En algunos casos, los estudios pivotaes para aprobar nuevos medicamentos no emplean el comparador más adecuado. El objetivo es cuantificar este problema analizando los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicados por el Ministerio de Sanidad español.

Métodos: El comparador se clasificó en seis categorías según la adecuación del tratamiento, es decir, si coincidía con el estándar de tratamiento al ser autorizado: A-"inicialmente adecuado", B-"sin comparador por causa ética", C-"sin comparador excluyendo los clasificados en B", D-"inadecuado" y E-"parcialmente subóptimo" (cuando era estándar solo para parte de los pacientes).

La variable principal fue la proporción de nuevos fármacos/indicaciones con comparación suficiente (categorías A, B y C) o deficiente (el resto). La información sobre comparadores y tratamiento estándar se extrajo del IPT.

Resultados Se analizaron aleatoriamente 186 IPT con nuevos medicamentos/indicaciones, publicados entre 2013 y 2022. La comparación se consideró suficiente en un 73,7% (IC95 66,9-79,5) de los casos. El 26,3% restante (IC95 20,5-33,1) presentaba comparaciones deficientes en el ensayo pivotal, ya fuera por comparador inadecuado (11,3%), parcialmente subóptimo (5,4%) o ausencia de un estudio comparativo (9,7%). No hubo diferencias en relación con el año de aprobación.

Conclusiones: Aproximadamente uno de cada cuatro nuevos medicamentos o indicaciones carece de una comparación suficiente en el momento de empezar a ser utilizado en la práctica clínica. La proporción no mejora a lo largo de los últimos 10 años. Las agencias reguladoras deben ser más exigentes en la selección del comparador para los ensayos clínicos pivotaes, por cuestiones éticas y sanitarias.

Palabras clave: **Grupos control, Aprobación de drogas, Unión Europea, Preparaciones Farmacéuticas, Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios.**

Assessment of comparators used in pivotal studies of new medicines and indications

SUMMARY

Objective: Pivotal studies to approve new medicines often do not use the most appropriate comparator. The objective is to quantify this problem by analysing the Therapeutic Positioning Reports (IPT for its acronym in Spanish) published by the Spanish Health Ministry.

Methods: The comparator was classified into six categories, based on the appropriateness of the treatment, i.e. whether it matched the standard of treatment when authorised: A-"initially adequate" (at the start

of the study), B-"no comparator for ethical reasons", C-"no comparator -excluding B-", D-"inadequate" and E-"partially suboptimal" (when it was standard for part of the included patients but not for all of them).

The primary endpoint was the proportion of new drugs/indications with sufficient (categories A, B and C) or poor comparator (the rest). Information on comparators and standard treatment was extracted from the IPT.

Results: We randomly analysed 186 IPTs with new drugs or indications, published between 2013 and March

2022. Comparability was assessed as sufficient in 73.7% (95%CI 66.9-79.5) of cases. The remaining 26.3% (95%CI 20.5-33.1) had poor comparisons in the pivotal trial, either due to inadequate comparator (11.3%), partially suboptimal (5.4%) or absence of a comparative study excluding ethical justification (9.7%).

Conclusions: Approximately one in four new medicines or indications lacks sufficient comparability at the time of entry into clinical practice. The proportion has not improved over the last 10 years. Regulatory agencies need to be more stringent in comparator selection for pivotal clinical trials, for ethical and health reasons.

Keywords: **Control Groups, Drug Approval/legislation & jurisprudence European Union, Pharmaceutical Preparations, Randomized Controlled Trials.**

INTRODUCCIÓN

La incorporación adecuada de un nuevo fármaco en terapéutica precisa una evaluación y posicionamiento bien sustentados en pruebas clínicas, y para eso se requiere que haya sido comparado en ensayo clínico con el tratamiento estándar^{1,2}. Sin embargo, las recomendaciones actuales de la FDA³ y la EMA^{4,5} se limitan a sugerir esta necesidad de forma sucinta y relativa. Por otra parte, el estándar de tratamiento en el momento en que se diseña el estudio puede haber variado años más tarde, cuando el fármaco es aprobado por las agencias reguladoras para su introducción en terapéutica. También es posible que el estándar o tratamiento habitual presente resultados muy pobres o incluso dudosos; si el nuevo tratamiento ha mostrado un efecto considerable en la fase II no comparativa y la afección tratada es grave, diseñar un ensayo clínico comparativo puede ser éticamente discutible, ya que los pacientes de la rama control podrían verse muy perjudicados con respecto a los de la rama experimental. Asimismo, en enfermedades muy poco frecuentes o en terapias dirigidas por un marcador con muy baja prevalencia, puede ser más difícil desarrollar un estudio que, distribuyendo a los pacientes en dos ramas para la comparación, alcance un tamaño de muestra adecuado y una potencia estadística suficiente para encontrar diferencias⁶. Los nuevos medicamentos para enfermedades raras tienen menor probabilidad de ser estudiados en ensayos clínicos aleatorizados⁷.

En consecuencia, es un hecho recurrente que los estudios de evaluación para el posicionamiento de nuevos medicamentos constaten la carencia de una comparación adecuada con el tratamiento estándar^{8,9}. También se dan situaciones en las que el comparador utilizado es el trata-

miento estándar para una parte de los pacientes incluidos en el estudio, pero no para otra parte relevante de los mismos^{10,11}. La carencia de una comparación adecuada con el estándar no solo aumenta la incertidumbre para incorporar los nuevos fármacos en terapéutica en el lugar más adecuado para los pacientes, sino que también dificulta la realización de los estudios económicos necesarios para tomar decisiones adecuadas de precio y financiación¹. Por tanto, se trata de un problema de primer orden para la salud pública y para los sistemas sanitarios.

El objetivo del presente estudio es cuantificar la frecuencia con la que nuevos medicamentos carecen de una comparación con el estándar de tratamiento en el momento de su aprobación, analizando los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicados por el Ministerio de Sanidad español.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de reconocer las distintas situaciones, se establecieron seis categorías dependiendo de la adecuación del comparador utilizado en los estudios previos a la aprobación. Dichas categorías fueron agrupadas en dos valoraciones de calidad. Para ello, se consideró que, dadas las circunstancias, la comparación era suficiente si el nuevo medicamento se había probado frente al que era estándar de tratamiento en el momento de la autorización de la Comisión Europea o, al menos, al inicio del ensayo, o bien no se hizo estudio comparativo por una posible causa ética (tabla 1). En el caso de ensayos con comparador activo o placebo que no eran el tratamiento estándar, pero en los que el fármaco se había restringido en la indicación aprobada a pacientes que no pudieran usar el tratamiento

Tabla 1. Categorías y valoración del comparador utilizado en los estudios pivotaes previos a la aprobación de nuevos medicamentos / indicaciones

Categoría	Situación	Valoración	Situación
A	Adecuado	Se ha comparado con el que se considera tratamiento estándar en el momento de aprobarse el nuevo fármaco/indicación. Se incluyen aquí las comparaciones con placebo cuando el tratamiento se añade al estándar.*	S U F
B	Inicialmente adecuado	Se ha comparado con el que era tratamiento estándar al iniciar el estudio, pero ya no lo es en el momento de aprobarse el nuevo fármaco/indicación.	I C I E
C	Sin comparador por causa ética	Carece de ensayo comparativo, pero se trata de una nueva terapia con buenos resultados iniciales para una patología grave con tratamiento muy deficiente.	N T E
D	Sin comparador, excluyendo causa ética	Carece de ensayo comparativo y se puede excluir la causa ética (categoría C).	D E F
E	Inadecuado	Se ha comparado con algo que no era la terapia estándar, ni en el momento de iniciarse el estudio, ni en el de la autorización. Se incluyen aquí las comparaciones con placebo cuando el tratamiento de base no era el estándar.	I C I E
F	Parcialmente subóptimo	El tratamiento con que se ha comparado es el estándar para parte de los pacientes incluidos pero no para otros.	N T E

* Se incluyen también aquí situaciones en las que no se comparó con el estándar en los pacientes del ensayo, pero la indicación se encuentra restringida a pacientes que no puedan usar el estándar o que no pudieran usar otros tratamientos en general.

estándar o que no pudieran usar otros tratamientos en general, se consideró que el comparador era adecuado (categoría A), ya que aportaba información suficiente para la indicación finalmente aprobada.

La información sobre comparadores, tratamiento estándar y prevalencia se extrajo del IPT; en caso de duda se recurrió al European Public Assessment Report (EPAR)¹² u otras fuentes científicas. Las fechas de aprobación del nuevo fármaco/indicación e inicio de los estudios para diferenciar entre las categorías de "inadecuado" e "inicialmente adecuado" se extrajeron del EPAR y de la web clinicaltrials.gov¹³. Si se incluían varias indicaciones en un IPT, se analizó la más prevalente. Cuando en un mismo estudio se incluían diferentes comparadores, se valoró el comparador más adecuado.

La variable principal fue la proporción de nuevos fármacos/indicaciones con comparación suficiente (categorías A, B o C) o deficiente (D, E o F). Se tomó una muestra aleatoria del 50% (N=186) de los IPT publicados hasta el momento del estudio, estratificada por grupos terapéuticos. Con una proporción esperable de comparaciones valoradas como "suficientes" del 60% y un nivel de confianza del 95%, esta muestra permitiría una precisión del 7%.

Se analizó la prevalencia de la enfermedad en los casos de ausencia del comparador (categoría D), para estimar en qué proporción de los casos en que no se había realizado estudio comparativo, la disponibilidad de pacientes podría ser similar a la de una enfermedad ultrarrara (menos de 2 pacientes/100.000 habitantes). Se analizaron también los resultados según año de publicación del IPT y clasificación ATC del medicamento.

RESULTADOS

Se analizaron 186 IPT con nuevos medicamentos o indicaciones, publicados entre 2013 y marzo de 2022. La comparación se estimó como suficiente en un 73,7% (IC95 66,9-79,5) de los casos, siendo adecuado el comparador (categoría A) en el 66,1%, inicialmente adecuado (categoría B) en el 5,4% y en el 2,2% se carecía de comparación por causa ética (categoría C). El 26,3% restante (IC95 20,5-33,1) presentaban comparaciones deficientes en el ensayo pivotal, ya fuera por comparador inadecuado (11,3%), parcialmente subóptimo (5,4%) o ausencia de un estudio comparativo excluyendo la justificación ética (9,7%) (Fig. 1). La proporción de comparaciones aceptables osciló entre el 56% y el 75% anual, sin una tendencia apreciable a lo largo del tiempo (Fig. 2). El grupo terapéutico con más IPT fue el de antineoplásicos (L01, N=72), con un 75,0% (IC95 63,9-83,6) de comparaciones aceptables (Fig. 3). De los fármacos con comparación considerada deficiente por ausencia de estudio comparativo, el 58% (11/19) correspondió al tratamiento de enfermedades ultrarraras o condiciones con prevalencia asimilable (menos de 2 pacientes/100.000 habitantes).

DISCUSIÓN

El estudio muestra una proporción relevante de medicamentos aprobados sin una comparación suficiente. Van Luijn et al. publicaron en 2008 un estudio en el que estimaron que el 71% de los nuevos fármacos se habían comparado con el tratamiento recomendado en el momento de la autorización europea, cotejando el comparador con el European Public Assessment Report¹. Eso equivaldría a la categoría A del presente estudio, que ha encontrado un

Figura 1. Valoración de los comparadores en los estudios pivotaes de nuevos fármacos/indicaciones con respecto al tratamiento estándar en la indicación europea. Muestra: 186 IPT (50% de los publicados entre 2013 y marzo 2022).

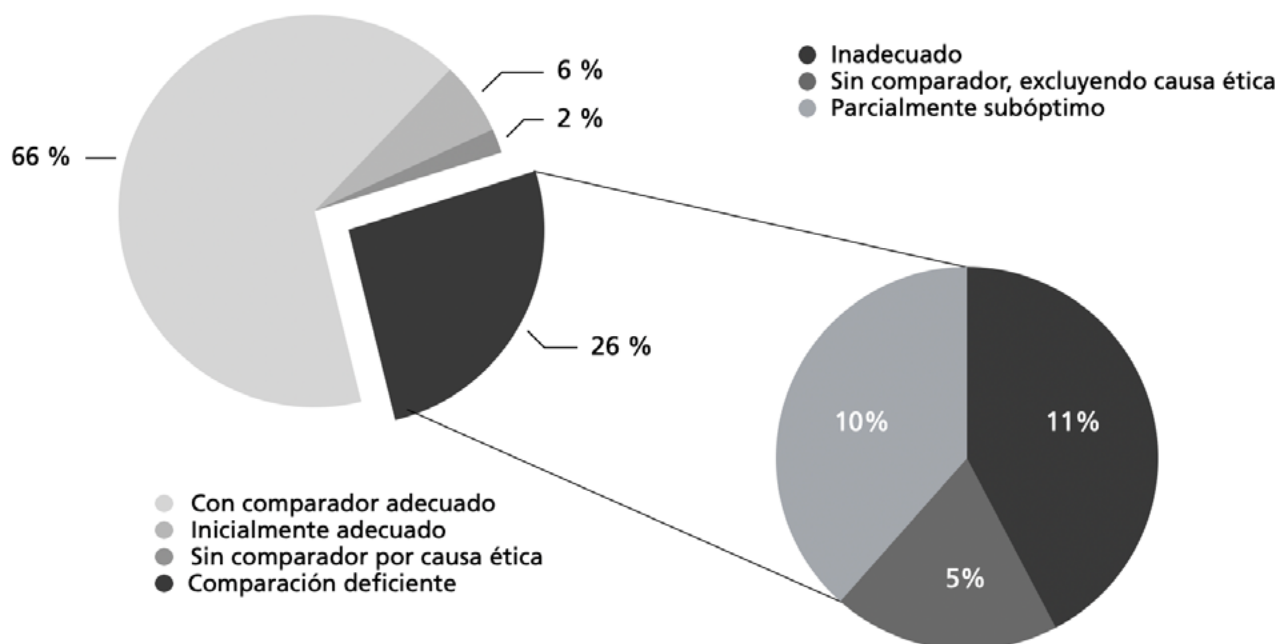
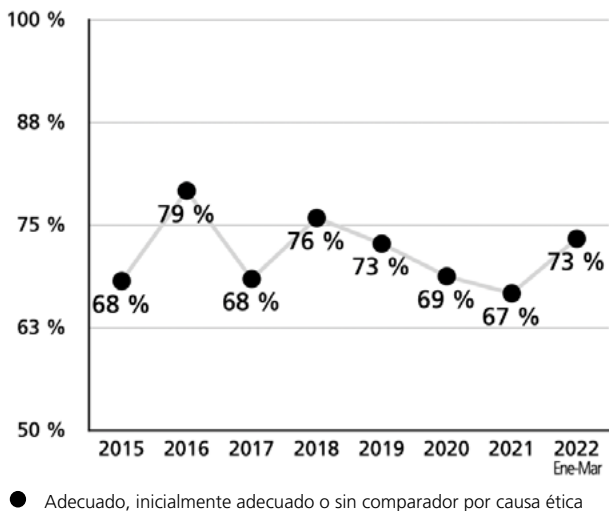


Figura 2. Proporción de comparadores de calidad suficiente (adecuados, inicialmente adecuados, o sin comparador por causa ética) en autorizaciones europeas por año de publicación del IPT. Se omiten 2013 y 2014 por contar con una muestra N<5.

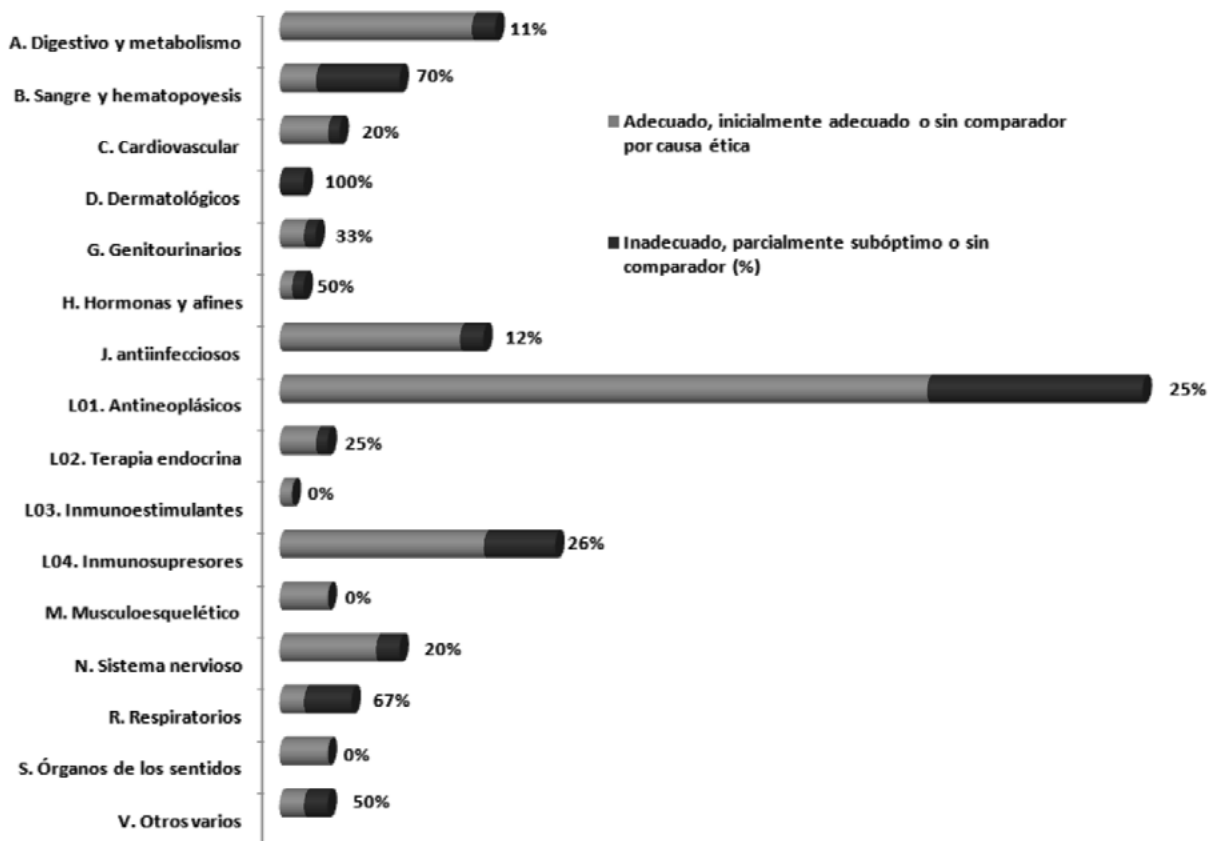
Calidad de los comparadores en ensayos pivotaes según año de publicación del IPT



66% tomando como base los IPT españoles. Por su parte, Goldberg et al. encontraron que solo un 51% de las aprobaciones FDA contaban con ensayos clínicos comparativos en el momento de su aprobación¹⁴; lo que equivaldría a las categorías A, B, E y F del presente estudio, que sumarían un 88%. Wang y Kesselheim publicaron que la probabilidad de disponer de estudios comparativos es inferior para las nuevas indicaciones de un fármaco ya aprobado que para la indicación original¹⁵.

En algunos casos, la ausencia de comparador en los estudios pivotaes podría estar causada por una muy baja prevalencia –enfermedades ultrarraras o situaciones asimilables– que dificulta reunir el número de pacientes necesario para un ensayo comparativo. En tales situaciones se podrían emplear diseños alternativos para poder efectuar una comparación, como los estudios cruzados o comparaciones intrapaciente con los resultados de otros fármacos en líneas previas⁶. Este último diseño se ha usado, por ejemplo –aunque de forma posterior a la aprobación–, en el caso de larotrectinib para cáncer con fusión en la kinasa del receptor de tropomiosina¹⁶. Los diseños citados permiten un análisis comparativo que, aunque presente mayor incertidumbre y necesite ajustes para ser valorado, mejora la fiabilidad de cualquier comparación indirecta naive y también la de comparaciones con controles históricos que pueden ser seleccionados *ad hoc*.

Figura 3. Proporción de comparadores de calidad suficiente (adecuado, inicialmente adecuado o sin comparador por causa ética) o insuficiente (inadecuados, parcialmente subóptimos, o sin comparador excluida causa ética) por grupo terapéutico. Autorizaciones europeas con IPT publicado entre 2013 y marzo 2022. La longitud de la barra indica el tamaño de la muestra de cada grupo. El porcentaje se refiere a la carencia de una comparación de calidad suficiente.



Para paliar la falta de una comparación adecuada se recurre en la evaluación a comparaciones indirectas ajustadas¹⁷. Con frecuencia esto se encuentra dificultado por ausencia de las condiciones necesarias¹⁸, como son la presencia de un comparador común en los ensayos clínicos respectivos y la similitud en el diseño de los mismos. Además, estos análisis pueden carecer de la potencia estadística suficiente para disponer de una comparación precisa.

Aun si no es factible una comparación indirecta ajustada por el resultado del comparador común, puede quedar la opción, con mayor incertidumbre asociada, de recurrir a una comparación indirecta ajustando las características individuales de los pacientes (matching-adjusted indirect comparison, MAIC por sus siglas en inglés)¹⁹. En cualquier caso, la fiabilidad de los resultados nunca podrá darnos las garantías de un ensayo clínico bien diseñado, por lo que este problema debería ser prevenido, cuando sea evitable, en el momento del diseño de los estudios y los primeros contactos del promotor con las agencias reguladoras. En aquellas situaciones en las que el fármaco no se compara con el estándar pudiendo haberlo hecho, la indicación debería restringirse a pacientes que no puedan recibirlo, como ya sucede en algunos casos.

En cuanto a los estudios económicos, los resultados ponen de manifiesto la necesidad de fijar su escenario y sus comparadores. En los casos en que el comparador no sea adecuado, el estudio económico debe buscar la comparación con el estándar recurriendo a comparaciones indirectas ajustadas. Esto es también válido para cuando el ensayo clínico se diseñó frente a un estándar que luego ha dejado de serlo. En los casos en los que el comparador no es el estándar para una parte de la población, habrá que estudiar y/o valorar de forma separada ambos escenarios, con comparadores y valoraciones de la incertidumbre diferentes²⁰.

Cabe preguntarse si, en el caso de contar con toda la información disponible sobre el estándar de tratamiento y comprenderla, los pacientes habrían aceptado entrar a un ensayo en el que este no se utiliza, lo que implica que, de caer en el grupo control, recibirán un tratamiento subóptimo. Esta situación merece una reprobación ética, y además probablemente se asocie a deficiencias en el propio consentimiento informado de entrada a los estudios. Sería preciso que los promotores, las instituciones investigadoras, las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras dedicaran mayores esfuerzos a asegurar que los mínimos estándares éticos se cumplan²¹.

Además, cualquier investigación supone un riesgo para los pacientes, y eso conlleva la responsabilidad para los investigadores de que el diseño de los estudios de los nuevos medicamentos sea lo más adecuado posible para obtener el máximo rendimiento científico y sanitario. El enfoque regulatorio tradicional según el cual es suficiente que un fármaco demuestre un balance beneficio/riesgo positivo para ponerlo en el mercado —enfoque comercial de mínimos— debería progresar a un enfoque auténticamente sanitario. Introducir un nuevo fármaco en terapéutica es mucho más que ponerlo en el mercado. Supone contar con la información necesaria para ubicarlo adecuadamente frente al resto de opciones, de forma que beneficie de forma óptima a los pacientes. La información debe permitir también la realización de estudios económicos fiables para adecuar su precio y decidir sobre su financiación.

CONCLUSIONES

Aproximadamente uno de cada cuatro nuevos medicamentos o indicaciones carece de una comparación suficiente en el momento de empezar a ser utilizado en la práctica clínica. La proporción no mejora a lo largo de los diez últimos años. En pocos casos, este problema podría tener justificación por tratarse de una enfermedad ultrarrara y la dificultad de encontrar pacientes para el estudio.

Las agencias reguladoras deberían progresar en su enfoque y ser más exigentes en la cuestión de los comparadores elegidos para los ensayos clínicos pivotaes. En realidad, la mayoría de los fármacos ya se están comparando adecuadamente; no se entiende que exista una minoría de casos en los que se permite una comparación inadecuada cuando esos fármacos podrían haberse comparado con el estándar.

Conflictos de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- van Luijn JC, van Loenen AC, Gribnau FW, Leufkens HG. Choice of comparator in active control trials of new drugs. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1605-12. doi: 10.1345/aph.1L115. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18957629.
- Berdai D, Hotton JM, Lechat P; participates of Round Table n° 1 Giens XXV. Comparators (medicinal and non medicinal) for marketing authorization, for public health, for payers and at the European level. *Therapie*. 2010;65(4):329-34. doi: 10.2515/therapie/2010035. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20854755.
- Food and Drug Administration. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. FDA-1999-D-1874 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e10-choice-control-group-and-related-issues-clinical-trials>
- European Medicines Agency. Note for guidance on choice of control group in clinical trials. CPMP/ICH/364/96, 2001 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf [acceso 3/1/2023].
- European Medicines Agency. Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. EMA/759784/2010 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-need-active-control-therapeutic-areas-where-use-placebo-deemed-ethical-one-more_en.pdf
- Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014;349:g6802. doi: 10.1136/bmj.g6802. PMID: 25422272; PMCID: PMC4242670.
- Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*. 2018 Apr 3;13(4):e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494. PMID: 29614103; PMCID: PMC5882124.
- Romero Domínguez R, Clopés Estela A. Niraparib en monoterapia de mantenimiento de cáncer de ovario, de las trompas de Falopio o primario peritoneal de alto grado epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) con respuesta parcial o completa a quimioterapia con platino después de primera línea Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid, SEFH (ed.), 2021.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Glicopirronio (Sialanar®) en el tratamiento sintomático de sialorrea grave en adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos PT/V 1/66/2022 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-glicopirronio-sialanar-en-el-tratamiento-sintomatico-de-sialorrea-grave-en-adolescentes-y-ninos-de-3-años-de-edad-y-mayores-con-trastornos-neurológico/>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados IPT, 34/2021. V1 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_34-2021-imbruvica.pdf

11. informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos. PT/V2/32-2021 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_32-2021-Talzenna2.pdf

12. European Medicines Agency [consultado 26/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

13. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials [consultado 26/01/2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

14. Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. JAMA. 2011 May 4;305(17):1786-9. doi: 10.1001/jama.2011.539. PMID: 21540422.

15. Wang B, Kesselheim AS. Characteristics of efficacy evidence supporting approval of supplemental indications for prescription drugs in United States, 2005-14: systematic review. BMJ. 2015 Sep 23;351:h4679. doi: 10.1136/bmj.h4679. PMID: 26400844; PMCID: PMC4580725.

16. Italiano A, Nanda S, Briggs A, García-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, et al. Larotrectinib versus prior therapies in tropomyosin receptor kinase fusion cancer: An intra-patient comparative analysis. Cancers (Basel). 2020;12(11):3246. doi: 10.3390/cancers12113246. PMID: 33158040; PMCID: PMC7692104.

17. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas [Indirect comparisons]. Farm Hosp. 2012;36(4):173-5. doi: 10.1016/j.farma.2011.06.007. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22257629.

18. Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, Tenias JM, Hawkins NS, Caldwell DM. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. Int J Clin Pract. 2014;68(10):1181-9. doi: 10.1111/ijcp.12487. PMID: 25269948.

19. Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de Las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. Farm Hosp. 2021;45(2):55-60. doi: 10.7399/fh.11443. PMID: 33709889.

20. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. GENESIS-SEFH 2016 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf

21. Rothman KJ. Declaration of Helsinki should be strengthened. BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):442-5. PMID: 10938059; PMCID: PMC1127802.



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

51. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atr	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Rolapitant	A	2018	prevención emesis postquimioterapia	granisetron /dexametazona	otro antagonista NK1	2. Inadecuado	
Ác. Obetecólico	A	2018	colangitis biliar primaria	placebo		5. Adecuado	aprobado cuando otras opciones son inadecuadas
Naloxegol	A	2016	estreñimiento por opioides	placebo		5. Adecuado	aprobado cuando otras opciones son inadecuadas
Budesonida	A	2019	esofagitis eosinofílica	placebo		5. Adecuado	se podría haber comparado con otros corticoides tópicos, pero se usan solo en formulación magistral
Dapagliflozina / Metformina	A	2020	DM2	glipizida, placebo		5. Adecuado	
Ertugliflozina / Metformina	A	2019	DM2	glimepirida, sitagliptina, placebo		5. Adecuado	
Semaglutida	A	2020	DM2	sitagliptina, dulaglutida, exenatida, insulina glargina, placebo		5. Adecuado	
Insulina Glargina / Lixisenatida	A	2018	DM2	insulina glargina, lixisenatida		5. Adecuado	
Insulina Asparta	A	2018	DM	insulina rápida		5. Adecuado	
Canagliflozina	A	2017	DM2	glimepirida, sitagliptina, placebo		5. Adecuado	
Empagliflozina	A	2017	DM2	glimepirida, placebo		5. Adecuado	
Albiglutida	A	2016	DM2	sitagliptina, glimepirida, liraglutida, pioglitazona, insulina lispro, placebo		5. Adecuado	
Alogliptina / Metformina	A	2016	DM2	glipizida, pioglitazona, placebo		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Givosiran	A	2021	porfiria hepática aguda	placebo		5. Adecuado	no existe alternativa satisfactoria
Metreleptina	A	2020	síndromes lipodistróficos	no comparado	placebo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	aprobación en circunstancias excepcionales
Migalastat	A	2018	enfermedad de Fabry	algalsidasa, placebo		5. Adecuado	
Asfotasa Alfa	A	2017	hipofosfatasa pediátrica		?	0. Sin comparador por causa ética	enfermedad muy grave sin alternativas
Elosulfasa Alfa	A	2016	mucopolisacaridosis tipo IV A	placebo		5. Adecuado	
Cangrelor	B	2020	prevención de trombosis	clopidogrel	ticagrelor, prasugrel	4. Inicialmente adecuado	
Selexipag	B	2017	hipertensión pulmonar	placebo	ARE, inhibidores de ADE-5 en pacientes que no han usado uno de los 2	2. Inadecuado	la indicación permite uso cuando aún no se ha usado una de las dos alternativas, el IPT lo restringe
Fostamatinib	B	2021	trombocitopenia inmunitaria resistente	placebo	dudoso, posible esplenectomía	5. Adecuado	
Avatrombopag	B	2021	trombocitopenia grave en hepatopatía con procedimiento invasivo	placebo	lusutrombopag, transfusión de plaquetas	2. Inadecuado	
Emicizumab	B	2020	hemofilia A	sin tto (estudio no ciego)	factor VIII	2. Inadecuado	
Damoctocog Alfa Pegol	B	2018	hemofilia A		factor VIII recombinante o no	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Susoctocog Alfa	B	2018	hemorragia en hemofilia A		desensibilización, etc.	0. Sin comparador por causa ética	Sin tratamiento específico disponible. Aprobación en situaciones extraordinarias.
Albutreponacog Alfa	B	2017	hemofilia B		factor IX	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Efmoroctocog Alfa	B	2016	hemofilia A		factor VIII	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Lanadenumab	B	2021	angioedema hereditario		C1-inhibidor	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Guanfacina	C	2017	TDAH	placebo	psicoestimulantes	5. Adecuado	Aprobado cuando psicoestimulantes son ineficaces o inadecuados
Riociguat	C	2015	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	placebo	cirugía (con dificultades y a veces ineficaz)	5. Adecuado	Aprobado en inoperable o persistente
Sacubitrilo / Valsartán	C	2016	insuficiencia cardíaca crónica	enalapril	añadir antagonista de aldosterona si no se ha utilizado	3. Parcialmente subóptimo	La indicación no restringe a pacientes que han recibido ya antagonistas de aldosterona, el IPT sí.
Alirocumab	C	2020	hipercolesterolemia	placebo		5. Adecuado	Versión 2 tras ECA con variables clínicas. Autorizado en pacientes con mal control previo.

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Fenofibrato / Simvastatina	C	2016	dislipemia mixta	simvastatina		5. Adecuado	
Dimetilfumarato	D	2018	psoriasis	sales de DMF, placebo	metotrexato, fotoquimioterapia, apremilast, etc.	2. Inadecuado	
Dupilumab	D	2022	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab o similar, omalizumab	2. Inadecuado	
Ospemifeno	G	2019	atrofia vulvovaginal	placebo	estrógenos y andrógenos vaginales	5. Adecuado	aprobado cuando el tto hormonal local no es útil
Prasterona	G	2019	atrofia vulvovaginal	placebo	estrógenos vaginales	2. Inadecuado	la indicación no restringe a pacientes que no pueden utilizar estrógenos vaginales
Estrógenos Conjugados / Bazedoxifeno	G	2017	síntomas de menopausia	placebo	estrógenos con progestágenos	5. Adecuado	aprobado en pacientes que no pueden utilizar progestágenos
Pasireotida	H	2019	enfermedad de Cushing		ketoconazol, metirapona, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Paratohormona	H	2019	hipoparatiroidismo crónico	placebo	calcio, derivados de vitamina D	5. Adecuado	se aprueba en pacientes que no responden a tto convencional
Ceftolozano / Tazobactam	J	2022	neumonía adquirida en hospital	meropenem	dosis más elevada de meropenem	5. Adecuado	se acepta el comparador
Ceftarolina Fosamil	J	2021	infección comunitaria en piel y tejidos blandos	ceftriaxona		5. Adecuado	
Ceftazidima Avibactam	J	2018	infecciones complicadas	meropenem, doripenem		5. Adecuado	
Dalbavancina	J	2016	infecciones de piel	vancomicina + linezolid		5. Adecuado	
Isavuconazol	J	2016	aspergilosis invasora y mucormicosis	voriconazol (aspergilosis) / no controlado (mucormicosis)	voriconazol (aspergilosis) y anfotericina (mucormicosis)	5. Adecuado	Se registra como adecuado por la aspergilosis, en mucormicosis se ensayó en pacientes que ya usaron anfotericina y se indica cuando esta no se puede usar
Bedaquilina	J	2016	tuberculosis multirresistente	placebo + tratamiento optimizado		5. Adecuado	
Doravirina	J	2020	infección VIH	darunavir, otras combinaciones de alta actividad		5. Adecuado	
Dolutegravir/ Rilpivirina	J			combinaciones de alta actividad		5. Adecuado	
Tenofovir Alafenamida	J	2019	hepatitis B crónica	tenofovir		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Darunavir Cobicistat Emtricitabina Tenofovir Alafenamida	J	2018	infección VIH	terapia de alta actividad		5. Adecuado	
Glecaprevir + Pibrentasvir	J	2018	hepatitis C	sofosbuvir + daclatasvir		5. Adecuado	
Sofosbuvir + Velpatasvir	J	2017	sofosbuvir + ribavirina	otras combinaciones sin ribavirina		3. Parcialmente subóptimo	comparador subóptimo en genotipo 3
Elvitegravir Cobicistat Emtricitabina Tenofovir Alafenamida	J	2016	infección VIH	elvitegravir cobicistat emtricitabina tenofovir		5. Adecuado	
Cobicistat	J	2015	infección VIH	ritonavir		5. Adecuado	
Ledipasvir + Sofosbuvir	J	2015	hepatitis C	sin comparador	sobosbuvir + daclatasvir y otras combinaciones	1. Sin comparador (estudio no controlado)	Hay estudios controlados pero frente a otras pautas de la misma combinación, con o sin ribavirina
Dolutegravir	J	2015	infección VIH	combinaciones con raltegravir y otras		5. Adecuado	
Sofosbuvir + Ribavirina	J	2014	hepatitis C	peginterferón + ribavirina		5. Adecuado	
Pembrolizumab	L01	2022	melanoma adyuvancia	placebo		5. Adecuado	dabrafenib y trametinib aparecen más tarde
Pembrolizumab	L01	2022	ca cabeza y cuello avanzado 1L	cetuximab + platino + 5-FU		5. Adecuado	
Atezolizumab	L01	2022	CPNM metastásico 1L	QT con platino		5. Adecuado	
Nintedanib	L01	2022	enfermedad pulmonar intersticial crónica progresiva	placebo		5. Adecuado	se usan inmunosupresores off label y con evidencia escasa
Pembrolizumab + Axitinib	L01	2022	cáncer renal avanzado 1L	sunitinib		5. Adecuado	otras inmunoterapias han aparecido a la par
Células Cd3+ Autólogas Trasducidas Anti- Cd19	L01	2022	linfoma de células del manto en recaída	sin comparador	ibrutinib, temsilolimus, bortezomib, lenalidomida...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	alternativas off label
Daratumumab + Vtd	L01	2021	mieloma múltiple candidatos a trasplante	VTd	bortezomib + lenalidomida	5. Adecuado	sería útil comparación con bortezomib + lenalidomida (fuera de indicación, evidencia reciente)
Olaparib	L01	2022	cáncer de mama avanzado Her2-	capecitabina +eribulina + vinorelbina	íd. + taxano, antraciclina, hormonoterapia	3. Parcialmente subóptimo	parte de pacientes eran candidatas aún a taxano, antraciclina u hormonoterapia 2L
Nivolumab + Ipilimumab	L01	2022	ca células renales avanzado 1L	sunitinib		5. Adecuado	
Alpelisib	L01	2021	ca mama avanzado PIK3CA+	placebo	inhibidor CDK	2. Inadecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Trastuzumab Deruxtecán	L01	2022	cáncer de mama avanzado pretratado	sin comparador	capecitabina con o sin anti-Her2	1. Sin comparador (estudio no controlado)	pendiente ECA en línea previa a la autorizada
Atezolizumab	L01	2021	cáncer de mama triple negativo avanzado	nab-paclitaxel		5. Adecuado	
Mogamolizumab	L01	2021	micosis fungoide	vorinostat	bexaroteno	3. Parcialmente subóptimo	
Ibrutinib + Obinutuzumab	L01	2021	LLC	obinutuzumab	ibrutinib	3. Parcialmente subóptimo	Subóptimo en alto riesgo y FIT
Trastuzumab Emtansina	L01	2021	cáncer de mama Her2+ adyuvancia	trastuzumab	trastuzumab + pertuzumab	5. Adecuado	Se podría haber usado pertuzumab, pero es posterior al diseño del estudio y su beneficio es escaso
Brigatinib	L01	2021	cáncer de pulmón no microcítico 1L	crizotinib	alectinib	4. Inicialmente adecuado	
Ramucirumab	L01	2021	carcinoma hepatocelular	placebo	cabozantinib	4. Inicialmente adecuado	
Dabrafenib + Trametinib	L01	2021	adyuvancia de melanoma BRAF+	placebo		5. Adecuado	Los estudios de inmunoterápicos, que serían comparadores ideales, salieron prácticamente en paralelo.
Pertuzumab	L01	2021	cáncer de mama Her2+ adyuvancia	placebo		5. Adecuado	
Trifluridina + Tipiracilo	L01	2021	cáncer gástrico	placebo		5. Adecuado	Autorizado tras fracaso a opciones eficaces.
Dacomitinib	L01	2020	cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ 1L	gefitinib	afatinib, osimertinib	4. Inicialmente adecuado	
Padeliporfina	L01	2020	adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo	vigilancia	terapia focal	3. Parcialmente subóptimo	
Durvalumab	L01	2020	cáncer de pulmón no microcítico mantenimiento tras quimiorradioterapia	placebo		5. Adecuado	
Rucaparib	L01	2020	cáncer de ovario refractario BRCA+	sin comparador	placebo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Abemaciclib	L01	2020	cáncer de mama avanzado	placebo		5. Adecuado	
Dabrafenib + Trametinib	L01	2019	cáncer de pulmón no microcítico BRAF+	sin comparador	inmunoterapia, quimioterapia	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Pembrolizumab	L01	2019	cáncer de cabeza y cuello	quimioterapia	nivolumab	4. Inicialmente adecuado	
Brentuximab Vedotina	L01	2019	linfoma cutáneo de células T CD30+	metotrexato, bexaroteno		5. Adecuado	
Pembrolizumab Aladido A Quimioterapia	L01	2019	adenocarcinoma de pulmón	platino más pemetrexed, este hasta progresión		5. Adecuado	
Niraparib	L01	2019	cáncer de ovario BRCA + mantenimiento	placebo		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Daratumumab+Vrd	L01	2019	mieloma múltiple no candidatos a trasplante 1 L	VRd	esquemas con lenalidomida +/- bortezomib	4. Inicialmente adecuado	
Inotuzumab Ozogamicina	L01	2019	LLA	quimioterapia elegida por investigador		5. Adecuado	
Osimertinib	L01	2019	cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ 1L	erlotinib o gefitinib		5. Adecuado	
Tivozanib	L01	2019	cáncer renal avanzado 1L	sorafenib	sunitinib	2. Inadecuado	en la práctica se prefiere uso de sunitinib por tolerabilidad
Midostaurina	L01	2019	mastocitosis	sin comparador		0. Sin comparador por causa ética	
Tisagenlecleucel	L01	2019	LLA refractaria	sin comparador	clofarabina, blinatumomab, paliativo, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Avelumab	L01	2018	carcinoma de células de Merkel	sin comparador	quimioterapia, paliativo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	se esperan datos más maduros, pero no ECA
Pembrolizumab	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico	quimioterapia basada en platino con o sin mantenimiento		5. Adecuado	
Ixazomib + Lenalidomida Y Dexametasona	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	placebo + lenalidomida y dexametasona		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2018	linfoma de Hodgkin	sin comparador	lenalidomida, brentuximab vedotina, paliativo, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Carfilzomib + Lenalidomida Y Dexametasona	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	lenalidomida y dexametasona		5. Adecuado	
Osimertinib	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico T790Mmut	quimioterapia		5. Adecuado	
Lenvatinib + Everolimus	L01	2018	cáncer renal 2L	lenvatinib o everolimus en monoterapia	nivolumab, cabozantinib	4. Inicialmente adecuado	el estudio pivotal empezó en 2010, 5 años antes de la publicación del estudio de nivolumab
Pembrolizumab	L01	2018	carcinoma urotelial avanzado pretratado	taxanos o vinflunina		5. Adecuado	
Ribociclib + Tratamiento Hormonal	L01	2018	cáncer de mama luminal	placebo + tratamiento hormona		5. Adecuado	
Atezolizumab	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico pretratado	docetaxel		5. Adecuado	
Daratumumab + Ld O Vd	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	Ld o Vd		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2018	cáncer de cabeza y cuello pretratado	docetaxel, cetuximab, metotrexato		5. Adecuado	
Ibrutinib + Bendamustina Y Rituximab	L01	2018	LLC pretratado	bendamustina y rituximab		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Eribulina	L01	2017	liposarcoma irresecable pretratado	daunorubicina		5. Adecuado	los estudios de eribulina y trabectedina (otra alternativa) fueron casi paralelos
Necitumumab + Quimioterapia Con Platino	L01	2017	cáncer de pulmón no microcítico escamoso	quimioterapia con platino		5. Adecuado	
Elotuzumab + Ld	L01	2017	mieloma múltiple en recaída	Ld		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2017	cáncer renal pretratado	everolimus		5. Adecuado	
Pertuzumab	L01	2017	neoadyuvancia c áncer de mama	trastuzumab y quimioterapia		5. Adecuado	
Daratumumab	L01	2017	mieloma múltiple refractario	sin comparador	pomalidomida, carfilzomib, paliativo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Trifluridina + Tipiracilo	L01	2016	cáncer colorrectal	mejor tratamiento de soporte		5. Adecuado	
Panobinostat + Vd	L01	2016	mieloma múltiple en recaída	Vd		5. Adecuado	
Ramucirumab	L01	2016	cáncer de pulmón no microcítico pretratado	docetaxel		5. Adecuado	
Cobimetinib + Vemurafenib	L01	2016	melanoma metastásico BRAF+	vemurafenib		5. Adecuado	
Cabozantinib	L01	2016	cáncer de tiroides	placebo	vandetanib	4. Inicialmente adecuado	
Ibrutinib	L01	2016	linfoma de células del manto en recaída	sin comparador	temsirolimus, bortezomib, lenalidomida...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Idelalisib + Rituximab	L01	2016	linfoma folicular	sin comparador	rituximab, bendamustina...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Trametinib + Dabrafenib	L01	2016	melanoma avanzado BRAF+	dabrafenib		5. Adecuado	
Pembrolizumab	L01	2016	melanoma avanzado	ipilimumab		5. Adecuado	
Nintedanib + Docetaxel	L01	2015	cáncer de pulmón no microcítico	placebo + docetaxel		5. Adecuado	
Obinutuzumab + Clorambucilo	L01	2015	LLC	rituximab + clorambucilo	bendamustina + rituximab, ofatumumab	2. Inadecuado	
Ramucirumab +/- Docetaxel	L01	2015	cáncer gástrico	docetaxel, placebo		5. Adecuado	
Trastuzumab Emtansina	L01	2015	cáncer de mama avanzado pretratado	lapatinib + capecitabina		5. Adecuado	
Ipilimumab + Dacarbazina	L01	2015	melanoma avanzado	placebo + dacarbazina		5. Adecuado	
Afatinib	L01	2015	cáncer de pulmón no microcítico	cisplatino + pemetrexed	erlotinib, gefitinib	2. Inadecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Regorafenib	L01	2015	cáncer colorrectal 3L	placebo		5. Adecuado	
Decitabina	L01	2014	citabina bajas dosis	azacitidina		4. Inicialmente adecuado	
Vemurafenib	L01	2013	melanoma avanzado BRAF+	dacarbazina		5. Adecuado	
Enzalutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormono-resistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Apalutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormono-resistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Darolutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormono-resistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Enzalutamida	L02	2015	ca próstata metastásico resistente a castración	placebo	abiraterona	2. Inadecuado	
Lipegfilgrastim	L03	2015	profilaxis en quimioterapia	lipegfilgrastim	pegfilgrastim	5. Adecuado	
Filgotinib	L04	2022	artritis reumatoide	adalimumab		5. Adecuado	
Ixekizumab	L04	2021	espondiloartritis	adalimumab		5. Adecuado	
Anakinra	L04	2021	fiebre mediterránea	placebo	canakinumab	2. Inadecuado	
Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona	L04	2021	mieloma múltiple 2L	bortezomib + dexametasona	combinaciones con daratumumab o carfilzomib	2. Inadecuado	
Upadacitinib	L04	2020	artritis reumatoide	adalimumab		5. Adecuado	
Canakinumab	L04	2020	artritis gotosa	acetónido de triamcinolona		5. Adecuado	
Darvadstrocel	L04	2019	fistulas eprianales complejas	placebo		5. Adecuado	tratamiento acoplado a cirugía
Eculizumab	L04	2019	miastenia gravis refractaria	placebo		5. Adecuado	existen alternativas en la práctica, pero no aprobadas y de evidencia pobre
Tildrakizumab	L04	2019	psoriasis	etanercept		5. Adecuado	Por comparaciones indirectas ajustadas, hay comparadores más fuertes entre los biológicos
Tofacitinib	L04	2019	artritis psoriásica	adalimumab		5. Adecuado	
Ixekizumab	L04	2019	artritis psoriásica	adalimumab		5. Adecuado	
Ocrelizumab	L04	2019	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atr	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Cladribina	L04	2018	esclerosis múltiple	placebo	interferón, natalizumab, fingolimod	2. Inadecuado	
Lenalidomida	L04	2018	mantenimiento tras trasplante el mieloma múltiple	placebo		5. Adecuado	
Baricitinib	L04	2018	artritis reumatoide	adalimumab y otros		5. Adecuado	
Ustekinumab	L04	2017	enfermedad de Crohn	placebo	anti-TNF, vedolizumab	3. Parcialmente subóptimo	Algunos pacientes incluidos en estudios eran candidatos a anti-TNF
Pirfenidona	L04	2016	fibrosis pulmonar idopática	placebo		5. Adecuado	
Secukinumab	L04	2016	artritis psoriásica	placebo	anti-TNF, vedolizumab	2. Inadecuado	
Siltuximab	L04	2016	enfermedad de Castleman	placebo		5. Adecuado	tocilizumab y rituximab son opciones en ocasiones pero la evidencia es limitada
Apremilast	L04	2015	psoriasis	placebo	anti-TNF	2. Inadecuado	
Teriflunomida	L04	2015	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	
Alemtuzumab	L04	2015	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	
Pomalidomida + Dexametasona	L04	2015	mieloma múltiple refractario	dexametasona dosis altas		5. Adecuado	
Lesinurad + Alopurinol O Febuxostat	M	2018	hiperuricemia refractaria	placebo + alopurinol o febuxostat		5. Adecuado	
Burosumab	M	2022	raquitismo ligado a cromosoma X	fosfato + vitamina D		5. Adecuado	
Onasemnogene Abeparovec	M	2021	atrofia medular espinal	sin comparador	nusinersen	0. Sin comparador por causa ética	cuando empezó el estudio en 2017 ya se disponía del pivotal de nusinersen
Atalureno	M	2017	distrofia muscular de Duchenne	placebo		5. Adecuado	
Galcanezumab	N	2019	profilaxis de migraña	placebo	toxina botulínica	3. Parcialmente subóptimo	
Cannabidiol + Clobazam	N	2020	S. Lennox-Gastaut	placebo + clobazam		5. Adecuado	
Opicapona	N	2017	E. Parkinson	entacapona		5. Adecuado	
Melatonina	N	2022	insomnio en niños/adolescentes con trastorno de espectro autista			5. Adecuado	se utilizan diversos medicamentos sin indicación aprobada y con evidencia limitada
Lurasidona	N	2019	esquizofrenia	olanzapina, quetiapina		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Aripiprazol Im Depot	N	2019	esquizofrenia	aripiprazol oral		5. Adecuado	
Idebenona	N	2019	neuropatía óptica hereditaria de Leber	placebo		5. Adecuado	
Tafamidis	N	2022	amiloidosis cardiaca por transtiretina	placebo		5. Adecuado	
Inotersen	N	2020	amiloidosis hereditaria por transtiretina	placebo	tafamidis, patisirran, diflunisal	2. Inadecuado	
Tafamidis	N	2014	amiloidosis por transtiretina estadio I	placebo		5. Adecuado	
Benralizumab	R	2019	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab, omalizumab	3. Parcialmente subóptimo	Mepolizumab no dio tiempo a incluirlo, pero algunos pacientes eran candidatos a omalizumab.
Reslizumab	R	2019	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab, omalizumab	3. Parcialmente subóptimo	Mepolizumab no dio tiempo a incluirlo, pero algunos pacientes eran candidatos a omalizumab.
Bromuro De Acilidinio+ Formoterol	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	bromuro de acilidino o formoterol	combinaciones de LAMA/LABA	2. Inadecuado	
Bromuro De Umacidinio	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	placebo	bromuro de tiotropio	2. Inadecuado	
Indacaterol+ Bromuro De Glicopirronio	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	glucopirronio+ tiotropio, fluticasona+ salmeterol		5. Adecuado	
Tezacaftor+ Ivacaftor	R	2019	fibrosis quística	placebo	lumacaftor+ ivacaftor en parte de los pacientes	4. Inicialmente adecuado	
Ciclosporina	S	2021	queratoconjuntivitis vernal	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa ciclosporina en fórmula magistral
Cenegermina	S	2019	queratitis neurotrófica	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa suero autólogo pero la evidencia es muy débil
Ciclosporina	S	2017	queratitis grave	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa ciclosporina en fórmula magistral
Brinzolamida/ Brimonidina	S	2015	reducción de hipertensión ocular	brinzolamida+ brimonidina por separado		5. Adecuado	
Patiomer	V	2017	hiperpotasemia	placebo+ IECA/ARA (esto en ambas ramas)	resinas intercambiadoras de cationes	2. Inadecuado	
Oxihidróxido Sucoférico	V	2016	quelante de fósforo para dializados	sevelamero		5. Adecuado	
Edotretido	V	2018	localización de tumores neuroendocrinos	sin comparador	otros radiofármacos	1. Sin comparador (estudio no controlado)	se basa en revisión no sistemática de bibliografía no experimental
Radio-223	V	2015	cáncer de próstata	placebo + mejor tratamiento estándar (esto en ambas ramas)		5. Adecuado	



FK/1310/037/20

Biosimilares Fresenius Kabi

Living beyond disease

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



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Evaluación del focus group con personas trans 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, FERNÁNDEZ-BRAVO J², ALBERT M³, VICENTE A³, SOLER COMPANYY E⁴, LÓPEZ GUZMAN J⁵

1. IES Orriols. Valencia. España.

2. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Castillo. Yecla. España.

3. Filosofía del Derecho. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

4. Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Universitat de Valencia. España.

5. Humanidades Farmacéuticas. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Fecha de recepción: 19/06/2023 - Fecha de aceptación: 20/07/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300003>

RESUMEN

El artículo aborda el análisis de los resultados de la realización de un focus group con personas trans en el contexto del proyecto de investigación "Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco". Se establece la metodología empleada, distinguiéndola de otras afines, describiendo su desarrollo y posterior evaluación de su aplicación. Se describe la contribución de los participantes en el focus group, mostrando los resultados más relevantes del focus. Estos resultados se comparan con otro

focus group realizado en el contexto del mismo proyecto con farmacéuticos comunitarios en su atención a persona trans. Se concluye que la realización de ambos focus group ha sido una fuente de información y de base de trabajo muy adecuada para intentar dar respuesta a una necesidad no cubierta y dar al farmacéutico comunitario una herramienta que le permita realizar la mejor atención a las personas trans, pudiendo abordar los múltiples aspectos que puedan estar relacionados con sus necesidades y particularidades.

Palabras clave: **focus group, personas trans, atención farmacéutica, igualdad de género.**

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

SUMMARY

The article deals with the analysis of the results of the realization of a focus group with trans people in the context of the research project "Equality and non-discrimination in pharmaceutical care for transsexual people in Spain. Preparation of a white paper". The

methodology used is established, distinguishing it from other related ones, describing its development and subsequent evaluation of its application. The contribution of the participants in the focus group is described, showing the most relevant results of the focus. These results are

compared with another focus group carried out in the context of the same project with community pharmacists in their care for trans people. It is concluded that the realization of both focus groups has been a source of information and a very adequate work base to try to respond to an unmet need and give the community pharmacist a tool that allows him to perform the best care for trans people, being able to address the multiple aspects that may be related to their needs and particularities.

Keywords: **Focus group, trans people, pharmaceutical care, gender equality.**

INTRODUCCIÓN

La metodología de los *focus group* fue creada en los años 40 del siglo XX en Estados Unidos por el sociólogo Robert K. Merton como instrumento para investigar opiniones sobre asuntos sociales, aunque se aplica también en el campo de la investigación de mercado y el marketing, el sanitario, educativo, etc¹.

En nuestro proyecto, el potencial de esta metodología consiste en detectar actitudes, comportamientos y opiniones que de otra manera podrían no salir a la luz. Partiendo de una interacción en grupo de tipo empático a partir de unas preguntas relevantes previamente preparadas¹, se trata de conseguir el clima de confianza y escucha activa necesaria para recoger todo tipo de parámetros en el análisis cualitativo del proyecto.

El *focus group* se diferencia de otras metodologías como "grupo de discusión" y "entrevista grupal". El "grupo de discusión" se emplea como terminología general para la discusión en grupo, la cual puede ser más o menos directiva dependiendo de los objetivos de la investigación y la moderación que se ejerza dentro de esta amplia categoría. En cambio, los *focus group* son una categoría específica al constituir grupos de discusión que, como el nombre indica, están focalizados en un tema o en una serie de preguntas concretas, y su moderación es directiva. En los *focus group*, una vez planteada la temática, el tema de focalización no se da por agotado, la persona moderadora retorna sobre él una y otra vez, hasta que se capte en profundidad los diferentes matices y puntos de vista. Por otro lado, la metodología de la "entrevista grupal" dirigida a una comunidad u organización en que todos se conocen trata de que se produzca una discusión abierta e informal sobre un tema concreto que los participantes conocen o es de su interés. En cambio, mediante la técnica del *focus group*, los grupos y el tema de conversación son definidos por el equipo investigador; además no deben influirse entre los participantes por lo que no se busca que se conozcan entre ellos, sino, más bien al contrario.

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, tanto del colectivo transexual como del colectivo farmacéutico, 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, quedando avalado por un trabajo previo empleando esta metodología en el colectivo farmacéutico comunitario que permitió detectar actitudes, comportamientos y opiniones de los farmacéuticos comunitarios, evidenciándose el desconocimiento de numerosos aspectos relacionados con la realidad transexual².

MATERIAL Y MÉTODOS

El *focus group* puede involucrar un solo grupo de participantes en una única ocasión o diferentes grupos en una o más sesiones. La persona moderadora coordina la reunión mediante un guión de preguntas, manteniendo activo el flujo de la conversación, haciendo posible la plena participación de los miembros del grupo, animando a la interacción entre los participantes y facilitando en algún punto la discusión grupal. La característica principal del *focus group* es la interacción entre los participantes y el

uso analítico potencial de esta interacción³

Las sesiones de *focus group* acostumbran a tener una duración entre una y tres horas, estableciéndose para nuestra sesión el mismo intervalo de duración, adaptable al desarrollo de la sesión. Los participantes son elegidos por los investigadores, desarrollándose con un total de 3 investigadores según características relevantes en relación con el objeto de estudio y la composición típica de los grupos es de 6-10 personas, por ello, se desarrolló con 7 personas trans, que representa la heterogeneidad de opciones trans. Según el grado de moderación sea más o menos directivo se elabora un guion de entrevista más o menos articulado. Normalmente el guion debe contener una serie de preguntas abiertas cuya formulación es flexible y cuyo orden debería ser de "embudo", partiendo de temáticas generales y llegando a las específicas, abordando las cuestiones claves en el centro de la discusión. Aparte del moderador es útil la presencia de uno o más "observadores" que tomen apuntes sobre el contenido de la discusión, que junto con un audio de grabación, servirán para el posterior análisis de datos, así el *focus group* fue realizado con 3 observadores.

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. A diferencia de otras técnicas tradicionales como la *observación*, la *entrevista personal* o la *encuesta social*, el *focus group* permite obtener con suficiente profundidad, gracias a la interacción entre los participantes, información valiosa respecto a conocimientos, actitudes, sentimientos, creencias y experiencias, y esta información específica y colectiva se obtiene en un corto período de tiempo⁴. Para el complejo abordaje del proyecto "*Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco*", se elaboró una cronología de trabajo, en la que el *focus group* es empleado en su fase inicial, con un análisis inicial para guiar el desarrollo del proyecto junto con un *focus group* ya realizado en farmacéuticos comunitarios¹, y una conclusión por sus autores tras su desarrollo para valorar su adecuación.

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.

Medicamentos

- **Conocimiento:** Las personas integrantes del *focus group* dominaban bien los principios activos, nombres comerciales y dosis de los medicamentos que utilizaban o iban a utilizar. Una de las personas demostró un conocimiento exhaustivo de los medicamentos utilizados en todos los tipos de transición de género, así como la disponibilidad tanto en España como en el resto de los países europeos y de EEUU
- **Desabastecimiento:** Una de las quejas prioritarias es la demanda expresa de solución al tema del

desabastecimiento de los tratamientos para reasignación de género en las oficinas de farmacia. Señalan en repetidas ocasiones que es frecuente el desabastecimiento y rotura de stocks de los medicamentos incluidos en los tratamientos habituales. Consideran que el desabastecimiento es también una cuestión de equidad, ya que al agotarse los financiados por el Sistema Nacional de Salud les supone un desembolso adicional al tener que adquirir otros no financiados.

Sugieren que medicamentos como el estradiol inyectable se convierta en medicamento de dispensación hospitalaria para paliar su desabastecimiento. Proponen la venta de medicamentos por internet como una posible solución a los desabastecimientos

- **Financiación:** Otro de los aspectos abordados es el de la financiación de los medicamentos por el Sistema Nacional de Salud. Se preguntan por qué se financian unos y no otros y de qué depende dicha decisión.
- **Calidad:** Según la opinión expresada por el grupo, hay medicamentos mejores que otros, que, al parecer, producen menos picos de ansiedad/depresión, etc.
- **Uso off-label de los medicamentos:** Todo el grupo es consciente de que los tratamientos que utilizan para la transición de género no están autorizados para ese fin. Incluso, alguno de los participantes usaba el término técnico utilizado "uso off-label de los medicamentos". Por este motivo, asumen que, en muchos casos, el médico tiene que recurrir al método de ensayo-error a la hora de utilizar un determinado medicamento u otro, aumentar una dosis, etc.

Oficina de Farmacia

La atención que reciben en la oficina de farmacia es, desde el punto de vista humano, muy buena en general; solo un participante manifiesta la no disponibilidad de estos tratamientos en distintas oficinas de farmacia de una misma localidad (de una capital de provincia), pero el problema se resolvió en otra oficina de farmacia de la misma localidad.

Consideran que el trato personal que reciben, dentro del ámbito sanitario, es algo que depende de la persona más que de la profesión. Sin embargo, desde el punto de vista de profesional, detectan un déficit en el conocimiento de las necesidades farmacoterapéuticas de su colectivo. Sobre esta cuestión, se estableció en el grupo un debate en relación a que, en ocasiones, el farmacéutico no puede aportar una solución adecuada por la indefinición del usuario sobre síntomas menores. Por ejemplo, pedir una crema para un picor "ahí abajo" puede desorientar al profesional si no sabe si se trata de un pene o unos labios genitales externos.

En la atención recibida en las oficinas de farmacia se valora muy positivamente: la empatía, la amabilidad, la simpatía, la profesionalidad y recibir el trato que la persona desea en cada caso, bien de cercanía o de anonimato. Normalmente se quiere la atención cercana del farmacéutico/a de referencia, aunque hay casos en que se busca el anonimato.

Se reafirman en ser tratados/as de manera personalizada, al igual que cualquier otra persona que acude a la oficina de farmacia; es decir, sin discriminación positiva ni negativa. Consideran que, en la atención sanitaria en general, lo peor que puede suceder es que se susciten situaciones de rechazo o discriminación.

Otros ámbitos sanitarios

- **UTIG (Unidad de Trastornos de Identidad de Género):** Expresan su desasosiego con la única Unidad para la disforia de género que existe en su ciudad. En especial con el facultativo que la dirige.
- **Servicio de Endocrinología:** Expresan satisfacción acerca de que, en la actualidad, existe la posibilidad de elegir el endocrinólogo con quien más a gusto se sienten, ya que se está haciendo referencia a tratamientos de por vida.
"El endocrino juega con nosotros" es una de las frases recurrentes en los participantes, y que refleja la sensación de algunas de estas personas de sentirse como "conejiillos de indias" por el hecho de que estos tratamientos no están específicamente aprobados para el fin que se les otorga.
También expresaron que cuando la persona en reasignación de sexo tiene alguna patología "el endocrino no te dice si el medicamento para tu enfermedad interacciona con el tratamiento hormonal, etc."
- **Atención primaria:** En muchas ocasiones, cuando el usuario acude por primera vez al médico de atención primaria para expresarle su deseo de cambio de género, el facultativo no sabe cómo proceder.
Se manifiesta en algún caso cansancio o disgusto ante actitudes en las que se "les quiera hacer reflexionar..." cuando la decisión ya la han tomado. Sienten que están siendo cuestionados de modo permanente.

Trámites burocráticos

En varias ocasiones reflejan quejas sobre las dificultades en los trámites burocrático-telemáticos en el ámbito sanitario. Muchas de ellas vienen como consecuencia de la exigencia de solicitar que se definan como hombre o mujer.

Otro de los problemas expuestos es que los sistemas de historia clínica electrónica asignan a los pacientes desde su nacimiento como hombres o mujeres, lo que hace extremadamente difícil, por ejemplo, que a un hombre trans no se le haga el seguimiento ginecológico que le correspondería llegado el momento, a pesar de tener genitales femeninos, por ser ese su sexo de nacimiento. Lo mismo ocurre en el sentido contrario, cuando un hombre ha hecho la transición a mujer, no se verá incluida en los screenings de cáncer de próstata.

Confidencialidad

Se comenta que en la mayoría de los centros sanitarios medianos y grandes existe un sistema de llamada anonimizado, pero que esto no ocurre en muchos centros de atención primaria, en los que todavía se acostumbra a llamar al usuario por el nombre de pila.

En este punto, los participantes manifiestan que para evitar discriminación se debería utilizar el apellido y no el nombre de pila, ya que éste último identifica el género y en la historia clínica podría no estar actualizado.

También solicitan discreción a la hora de realizar la consulta evitando hablar en alto en aquellas instalaciones en que pueda ponerse en riesgo la confidencialidad.

Consentimiento informado

Indican que el consentimiento informado es una vía para "lograr" que el médico prescriba un determinado tratamiento, asumiendo la responsabilidad el propio paciente.

Quedó patente que en muchos casos el médico no informa de que los tratamientos a administrar no están autorizados para la indicación para la que se lo están tomando.

Hay una percepción generalizada de que no reciben una información completa y adecuada respecto al tratamiento de por vida que van a comenzar, los efectos secundarios, interacciones con otros medicamentos en el caso de que la persona padezca alguna patología, etc. "No basta que te hagan firmar el consentimiento informado; hace falta una mayor información" (desde el punto de vista farmacoterapéutico se referían).

Incluso, se constató que son muchos los casos en que no se solicita el consentimiento informado por parte del médico.

Fecundidad

Opinan que existe un gran desconocimiento por parte del personal sanitario y de los propios usuarios sobre el tema de la fecundidad en las personas trans.

Expresan su desacuerdo de que una persona trans que quiera someterse a una fecundación in vitro deba pasar por la aprobación de un comité de ética.

Estereotipos

Ha sido unánime la sensación de que los estereotipos han ido variando. Sienten que queda en el pasado la relación prostitución/bajo nivel cultural/transsexualismo; aunque no eliminado del todo. Consideran que en la sociedad española se ha avanzado mucho en los últimos cinco años, en visibilidad y visión positiva de las personas trans; mucho más que en otros países, llegando a afirmar que "España es un país tolerante".

Se pone en evidencia que, en ocasiones, más que estereotipos se detecta extrañeza en las personas con las que se encuentran por primera vez, tanto en el ámbito sanitario como en otros tipos de relación.

Se muestran no exigentes en cuanto al lenguaje inclusivo aceptando que es algo complicado; "lo que importa es la buena voluntad o relación".

Un punto que fue muy debatido es el de la confusión, parece automática, de que las personas con disforia de género se tengan que operar. Consideran que este hecho es debido a que hay un desconocimiento de la realidad trans al pensar solo en la transexualidad. Se desconoce que la persona transgénero se siente bien con sus genitales y no se plantea la operación. Esto ha de normalizarse, indican, "también entre nosotros mismos".

DISCUSIÓN

Medicamentos

Las personas integrantes del *focus group* conocen bien los medicamentos que utilizan o pueden utilizar en los procesos de transición de género. Hay que destacar que emplean correctamente la nomenclatura tanto de nombres comerciales como de principios activos e, incluso, tienen un cierto control sobre las dosis recomendables de los mismos. No obstante, las mayores incertidumbres e inquietudes de los participantes del *focus group* vienen derivadas de cuestiones como el desabastecimiento de los medicamentos que utilizan, de los problemas de su financiación, de su calidad, y de su no reconocimiento en las fichas técnicas para su utilización en procesos de reasignación de género.

Con estos datos consideramos que es necesario solventar aquellas dudas que generan mayor inquietud sobre los medicamentos. En concreto:

a. Desabastecimiento. Hay que saber transmitir que el desabastecimiento es algo que no solo afecta a sus tratamientos y que, para prevenir situaciones extremas, puede ser conveniente que tengan una Farmacia de referencia en la que el profesional (su profesional) pueda anticiparse informándoles ante cualquier problema de desabastecimiento.

También hay que solventar las dudas que tienen sobre si sería deseable que, para paliar desabastecimientos, sus medicamentos fueran de diagnóstico hospitalario, algo que en realidad nada tiene que ver con los posibles problemas puntuales o repetitivos de suministro. De hecho, tanto en medicamentos de diagnóstico como de uso hospitalario, se vienen produciendo desabastecimientos con relativa frecuencia.

Un aspecto preocupante y que hay que prever es la de la opción de compra por internet de medicamentos cuando se suscita un desabastecimiento. En el *focus group* lo mencionan como algo asumido. Independientemente de que esta solución no se contempla legalmente en España, conlleva varios riesgos asociados, como el de la imposibilidad de garantizar la calidad de los medicamentos adquiridos, pudiendo en muchos casos ser falsos, y, además, se prescinde del necesario asesoramiento y acompañamiento del profesional farmacéutico.

b. Financiación. La financiación pública de los medicamentos responde a criterios técnico-legales en los que se tiene en consideración cuestiones como la necesidad de llenar un espacio terapéutico no cubierto (como ocurre con las enfermedades raras), el coste-beneficio del medicamento a financiar, el impacto presupuestario, etc. Dicho proceso debe atenerse a las indicaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico elaborado por la Agencia Española de Medicamentos con el concurso de las comunidades autónomas. Sin olvidar que la solicitud de autorización y financiación del medicamento la realiza la compañía farmacéutica interesada.

c. Calidad. La calidad del medicamento tiene que ser evidenciada para que se pueda obtener su autorización de comercialización. La persona que utiliza cualquier medicamento debe conocer que no estaría autorizado si no hubiera superado unos controles de calidad, eficacia y seguridad. No obstante, es cierto que hay diferencias entre unos medicamentos y otros, pero estas no obedecen a criterios de diferencias de calidad. De ahí, que a la afirmación de los participantes del *focus group* de que hay medicamentos con distinta calidad hay que contestar de que no es así, y mucho menos viene determinada por el hecho de que sean de marca o genéricos.

Otra cosa muy diferente es que estemos hablando de distinto principios activos con una misma indicación, en ese supuesto la efectividad y los efectos secundarios no tienen porqué ser equivalentes.

Y por último, algo que tampoco tiene nada que ver con la calidad, es la propia idiosincrasia de cada individuo que les hace responder de forma distinta

ante un mismo medicamento. De ahí que es necesario realizar una conveniente elección del medicamento más adecuado para cada persona, dejando claro que dos personas con procesos similares no tienen por qué responder igual ante un mismo medicamento.

- d. Uso off-label de los medicamentos.** Otro de los aspectos a destacar en la conversación con las personas trans es el hecho de que son conscientes de que sus tratamientos no están aprobados para el objetivo que ellos persiguen. Son medicamentos que están autorizados por las agencias regulatorias para otros fines y que se utilizan en las transiciones de género sin las garantías que ofrece cualquier otro medicamento (aprobado para su comercialización tras los correspondientes ensayos clínicos, etc). Llamó la atención a los observadores del *focus group* como era un hecho asumido que el médico recurría al método ensayo-error a la hora de aumentar una dosis o de utilizar uno u otro medicamento. En algunos casos, llegaron a afirmar que el empleo *off-label* de los medicamentos era una forma de experimentar con ellos, algo en sintonía con lo mantenido en la reciente Sentencia Bell . En este caso hay que transmitir que el uso *off-label* de los medicamentos es una forma legal de poder facilitar medicamentos que, por distintas razones, no han obtenido la autorización de comercialización para una determinada patología, o a una dosis determinada, o en una concreta forma farmacéutica, pero que sí están autorizados para otra patología, dosis o forma farmacéutica. No obstante, su empleo viene condicionado por distintas circunstancias como, por ejemplo, su excepcionalidad o la obtención del consentimiento informado. Del consentimiento informado nos ocuparemos en otro apartado. Ahora solo hacer una llamada a que los colectivos afectados tienen la responsabilidad de presionar para que las compañías farmacéuticas realicen los estudios pertinentes con el fin de lograr la autorización de estos medicamentos para los procesos de transición de género. La salud y seguridad de las personas trans exige que los medicamentos que utilice sean los más adecuados y que sean conocidos sus efectos secundarios y efectos adversos.

Oficina de Farmacia

El segundo apartado del que se trató ampliamente en el *focus group* (que venía determinado por el proyecto que sustenta el estudio, orientado a la atención farmacéutica a personas trans) fue el de la atención que reciben en la oficina de farmacia. En este ámbito nos gustaría realizar tres precisiones:

- a. Trato humano:** Consideran que la atención que reciben en las oficinas de farmacia es adecuado y muestran una especial relación con "su" farmacéutico o farmacéutica. Valoran la no discriminación, ni positiva ni negativa. De tal forma que estiman que la naturalidad en el trato es un factor que ayuda en la relación humana en el ámbito farmacéutico, ya que cuando el profesional intenta esforzarse por ofrecer un trato distinto a la persona trans como el lenguaje inclusivo forzado, etc., es percibido como una situación forzada que hace que la relación pierda naturalidad ("lo que importa es la buena voluntad o relación", en pa-

labras de una persona del grupo de intervención). Un aspecto que molesta a las personas trans es que se les pregunte sobre si van a operarse, consideran que esa pregunta es en sí misma un desconocimiento de la realidad trans y, por otra parte, supone para algunas personas un factor de presión en su proceso de elección. Pensamos que el conocimiento de este hecho puede ser valioso para el farmacéutico, ya que un comentario sobre el posible proceso quirúrgico, aunque sea bienintencionado, puede generar una tensión, presión o distanciamiento del destinatario del mismo.

- b. Atención farmacológica:** De los comentarios de los participantes en el *focus group* se desprende que hay déficit en la formación del farmacéutico para solventar todas sus dudas sobre los medicamentos que utilizan, algo que puede estar más relacionado con el uso *off-label* de los medicamentos que en una deficiente formación del farmacéutico. Efectivamente, si los medicamentos utilizados en la transición de género estuvieran aprobados por la agencia reguladora, la ficha técnica proporcionaría la información básica para que el farmacéutico pudiera resolver cualquier duda que se suscitara sobre ellos.
- c. Atención profesional:** Durante la entrevista se observó, en varias ocasiones, que los participantes tenían una visión reduccionista de la actividad del farmacéutico, como un mero vendedor de medicamentos. Este hecho debe ser solventado para no perjudicar la atención farmacéutica por una cierta incompreensión sobre los fines de la profesión farmacéutica. En concreto, señalaron que el farmacéutico podía hacer preguntas sobre el tratamiento y eso podía incomodarles por buscar el anonimato o por sentir que el profesional invadía su intimidad. Hay que hacer comprender que las preguntas que realiza el farmacéutico están dentro de su buena praxis profesional, y están orientadas a procurar que no haya equivocaciones en la medicación, a evitar efectos adversos y secundarios, a comprobar las dosis adecuadas, a verificar que no habrá interacciones con otros medicamentos, etc. En este sentido no está de más recordar que el farmacéutico está sujeto al secreto profesional, aunque también hay que tener presente que, en muchas ocasiones, los establecimientos farmacéuticos no ofrecen garantías de confidencialidad por sus espacios reducidos compartidos por distintos pacientes o usuarios (algo que, según los participantes, se podría ver favorecido si se evita hablar en alto o procurar utilizar el apellido si hay que llamarlos si están esperando a recibir un medicamento, etc.)

Otros ámbitos sanitarios

Aunque la investigación está centrada en la relación de los farmacéuticos con las personas trans, en el *focus group* se hicieron numerosas alusiones a situaciones suscitadas en otros ámbitos sanitarios. Es una cuestión que queda fuera de nuestro ámbito de estudio, pero, no obstante, nos parece interesante resaltar que no se incluía al farmacéutico en los comentarios que realizaban los participantes sobre el equipo sanitario. Se mostraron quejas sobre las unidades de trastornos de identidad de género, sobre las carencias de los endocrinos, o la falta de coordinación con atención primaria.

En todos los casos, se percibió que el farmacéutico quedaba fuera de esos "colectivos". Consideramos que la integración del farmacéutico, como conocedor del medicamento y profesional con un contacto estrecho con pacientes, usuarios y sus familias, debería ser un objetivo primordial en cualquier estrategia orientada a asegurar la salud de la población trans.

Consentimiento informado

La utilización *off-label* de los medicamentos conlleva la exigencia de la obtención de un consentimiento informado por parte del destinatario del tratamiento. En esos casos, el consentimiento informado se presenta como garantía de que la persona que recibe el medicamento conoce la situación anómala de ese tratamiento y sus posibles consecuencias. Supone un sistema de protección de la autonomía del usuario. Para que el consentimiento informado sea válido tiene que cumplir unas condiciones: que se ofrezca la información, que sea entendida, etc.

En la sesión con las personas trans se pudo observar que el consentimiento informado era, con cierta frecuencia, mal entendido, mal utilizado o, simplemente, obviado. Por ejemplo, se llegó a indicar que eran conscientes de que el consentimiento informado podía ser una buena estrategia para "lograr" que el médico prescribiera un determinado medicamento, algo que supone un riesgo para el usuario y un acto de irresponsabilidad por parte del prescriptor. No obstante, los participantes pusieron en evidencia que era habitual que no se les solicitara el consentimiento informado o que este fuera deficiente, por ejemplo, no indicando que los tratamientos no están autorizados, no haciendo referencia a posibles efectos secundarios, etc. Esta situación les lleva a entender que el consentimiento informado es una traba burocrática que "hay que firmar". Consideramos que, ante este preocupante desprecio del consentimiento informado por parte de algunos profesionales, la implicación del farmacéutico recobra una gran importancia ya que puede servir como último dique de contención en la salvaguarda de la integridad de la persona trans que utiliza medicamentos en el proceso de transición de género.

Comparación con el focus group realizado con farmacéuticos comunitarios

Previa a la realización del presente estudio, tuvo lugar, como similar metodología una sesión con farmacéuticos comunitarios. A continuación, se exponen las similitudes más importantes:

- **Atención profesional:** ambos grupos coinciden en que hay desconocimiento, tanto en el conocimiento profundo de los tratamientos, que también achacan a la complejidad, no medicamentosa, sino por su carácter *off-label*. Por otro lado, hay desconocimiento de como dirigirse y como recibir las preguntas, es decir, los farmacéuticos sienten que no saben comunicarse adecuadamente, pero deben hacerlo en base a un praxis profesional, como preguntas relacionadas con el género, y por otro lado el colectivo *trans* percibe que a pesar del afán de servicio y rigor de profesionalidad en establecimientos como oficinas de farmacia no se puede mantener el anonimato, y que, se indague en su género les genera incomodidad.

- **Desabastecimientos y no financiación:** ambos grupos coinciden la vulnerabilidad y dudas que ocasionan estas situaciones.
- **Otros ámbitos sanitarios:** las personas trans tenían la percepción de que los farmacéuticos quedan fuera de los equipos interdisciplinares que acompañan a la persona trans, mientras que los farmacéuticos consideran su presencia necesaria, no solo desde el punto de vista asistencial, sino también por su accesibilidad y como referente educativo de salud. Ambos grupos, mostraron quejas sobre las limitaciones de las unidades y la falta de coordinación con atención primaria. Además, ambos grupos describen las complicaciones en la atención y mantenimiento del anonimato que se produce ante la falta de información o privacidad con las personas trans.

Todas estas circunstancias dificultan una adecuada interacción personal y profesional entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

Cabe afirmar que las personas trans participantes en el *focus group* tienen una buena imagen de los farmacéuticos, aunque más derivada del trato humano que reciben que de la atención profesional. Por ello, se estima que es muy conveniente que el farmacéutico haga entender que es un profesional sanitario y que su función no es sólo el control material de los medicamentos, sino que, entre sus cometidos, se encuentra el asesoramiento de todas las cuestiones relacionadas con el medicamento y la salud (cuestiones de calidad y eficacia, información sobre desabastecimientos, riesgos y oportunidades del uso *off-label* de los medicamentos, etc.). No obstante, para lograr ese objetivo se requiere que los farmacéuticos actualicen sus conocimientos ya que la población entrevistada coincidía en destacar lagunas en cuestiones técnicas sobre sus tratamientos.

Aunque varios de los temas que han surgido en el *focus group* puede parecer que no afectan directamente a la función del farmacéutico en la atención a las personas trans, el conocimiento de todas estas situaciones (consentimiento informado, confidencialidad, fecundidad, etc.) puede ayudarles enormemente en la orientación en el proceso de atención a su salud, con recomendaciones más allá de las derivadas de los medicamentos incluidos en los tratamientos.

Con la realización de ambos focus group se ha podido disponer de la información necesaria que nos permita abordar los múltiples aspectos relacionados con las peculiaridades y necesidades no cubiertas de las personas trans en lo que a la atención farmacéutica se refiere, constituyéndose en fuente de información y base de trabajo para el proyecto: "Igualdad y no discriminación en la atención farmacéutica a personas transexuales en España. Elaboración de un libro blanco". Documento que le permita al farmacéutico comunitario disponer de una herramienta de consulta que le ayude a prestar la mejor atención a las personas trans.

LIMITACIONES

El presente trabajo presenta las limitaciones propias de un *focus group*, tales como: limitada profundidad en subtemas específicos, posible no honestidad de los entrevistados, tamaño muestral limitado, logística, experiencia y capacidad de dirigir la sesión por el moderador y su análisis

por sus investigadores y observadores. Sobre los factores profesionales, el equipo investigador ha desarrollado múltiples proyectos de investigación y ha publicado un *focus group*. Otras limitaciones, como la complejidad de la logística para desarrollarlo han sido solventadas.

No obstante, a pesar de las limitaciones, para el objetivo marcado, los autores opinan, que es la metodología más adecuada.

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".

Consentimiento ético: Aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Navarra el día 12 de noviembre de 2020.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merton RK, Kendall PL. The focused interview. *The American Journal of Sociology*, 1946; 151 (6): 541-557.
2. Montaner Abasolo MC, Crespo Garrido S, González Vázquez MC, Soler Company E, López Guzmán J. 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". *Rev. OFIL-ILAPHAR*. 2023, 33; 2: 169-173.
3. Wilkinson S. *Focus Group Research, Qualitative research: Theory, method and practice*. London, 2004.
4. Aigner M. La técnica de recolección de información mediante grupos focales. Centro de Estudios de Opinión de la Universidad de Antioquia, 2002.



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

Uso y optimización de una metodología para la priorización de la validación de métodos analíticos basada en la evaluación de riesgos en Servicios de Farmacia Hospitalaria

PASCUAL-MASIÁ L, CALVO MARTÍNEZ MI, MARTÍNEZ-GALÁN F

Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra.

Fecha de recepción: 29/03/2023 - Fecha de aceptación: 25/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300004>

RESUMEN

Objetivo: Poner en práctica y optimizar una metodología para evaluar los riesgos implicados en la elaboración de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria con el fin de priorizar la validación de métodos analíticos de control de calidad.

Método: Se han diseñado dos métodos para el cálculo del Número de Prioridad de Riesgo. Para el análisis y comparación entre ambos, se seleccionaron 3 parámetros a evaluar en cada medicamento: vía de administración, frecuencia de dispensación y complejidad del proceso de elaboración. A cada uno se asignó 4 niveles de gravedad, siendo 1 el más bajo y 4 el más alto. Se modificaron los criterios para la asignación de la gravedad en cada parámetro evaluado en el Método 2 con respecto al Método 1. Ambos métodos se han ensayado sobre 65 fórmulas.

Resultados: El Método 1 segrega las formulaciones en 8 grupos según su Número de Prioridad de Riesgo. El Método 2 las separa en 14 grupos de 16 posibles. La frecuencia, en el Método 1 agrupa el 92,31% de las fórmulas en el primer nivel; la complejidad acumula el 86,15% en los niveles 2 y 4. Mientras el Método 2 separa el 25% de fórmulas en cada nivel según frecuencia, al segregar por cuartiles. La complejidad, al diferenciar las fórmulas asépticas con esterilización final de las elaboradas mediante llenado aséptico, separa las formulaciones en grupos más homogéneos.

Conclusiones: El Método 2 es capaz de priorizar de forma más eficaz la validación de los métodos analíticos de las fórmulas analizadas, mejorando la consecución del objetivo propuesto.

Palabras clave: **Evaluación de riesgos, Farmacia Hospitalaria, Elaboración, Control de calidad, Garantía de calidad.**

Implementation and optimisation of a tool for the prioritisation of analytical method validation based in risk management in Hospital Pharmacies

SUMMARY

Aim: To implement and optimise a methodology to evaluate the risks involved in the compounding of drug products in Hospital Pharmacy Services with the objective of prioritise the validation of analytical methods for quality control.

Method: Two different methods were designed to assess the Risk Priority Number. For their analysis and comparison, 3 parameters were evaluated in each drug product: administration route, dispensing rate and compounding

process complexity. To each parameter 4 levels of severity were allotted, being 1 the lowest and 4 the highest. The criteria to assign the level of severity for each parameter differ in both methods used. 65 drug products were evaluated with each method.

Results: The use of *Método 1* segregates drug products in 8 groups as per the Risk Priority Number, whilst *Método 2* separates them in 14 groups out of the 16 feasible ones. Dispensing rate in *Método 1* lumps together in the first level

92,31% of the drug products; complexity, by its side, clusters 86,15% in levels 2 and 4. On the other hand, *Método 2* divides drug products in groups of 25% per severity level according to dispensing rate, since they are distributed in quartiles. Complexity, since it separates aseptic drug products exposed to final sterilisation from the ones compounded by aseptic processing, sets products apart in a more homogeneous groups. **Conclusions:** *Método 2* is capable to prioritise in a more effective way the validation of analytical methods for quality control of analysed drug products; with a slightly higher convolution, it accomplishes the aim of these methods to a larger extent.

Keywords: **Risk assessment, Hospital Pharmacy Service, Drug compounding, Quality control, Quality assurance.**

INTRODUCCIÓN

El suministro de medicamentos a Hospitales es crítico para la Salud Pública¹, y acontecimientos recientes han evidenciado la necesidad de herramientas que permitan mantener el servicio². La elaboración, en la Farmacia Hospitalaria (SFH), de fórmulas magistrales, en respuesta a una prescripción médica, y preparados oficinales, tipificados en formularios, es una de dichas herramientas que, con cierto nivel de riesgo, es una buena alternativa para mantener el suministro, especialmente en situaciones de desabastecimiento³⁻⁶.

En España, la actividad elaboradora está contemplada en el RD175/2001⁷. Sin embargo, la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Centros de Salud publicada por el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S) va un poco más lejos contemplando la elaboración de productos para stock, que se mantienen en el almacén del SFH hasta su dispensación a los servicios médicos⁸. En este contexto, la guía incide en la importancia de su control de calidad, físico-químico y microbiológico, para evitar cualquier efecto negativo a raíz de un fallo en la elaboración.

Aunque esta guía no explicita la necesidad de validar los métodos para el control de calidad, la validación es necesaria para asegurar la capacidad de éstos para controlar la calidad de las formulaciones⁹. Puesto que la prioridad de un SFH elaborador es proporcionar un servicio rápido, efectivo y seguro a los pacientes, los esfuerzos que se pueden dedicar a la validación de métodos de control de calidad son limitados. Recientemente, este grupo de investigación ha publicado un método teórico para establecer prioridades de validación de métodos de control de calidad¹⁰. Siguiendo esta línea, los objetivos de este trabajo son: a) poner a prueba el método teórico descrito con 65 formulaciones y, b) optimizar dicho método para que resulte de mayor utilidad a los SFH.

MÉTODOS

En este trabajo se han analizado 65 formulaciones elaboradas en la sección de Farmacotecnia de la Clínica Universidad de Navarra. De éstas, 22 son parenterales de pequeño volumen; 7 son colirios, 10 son semisólidos tópicos; 14 líquidos tópicos; 7 soluciones orales; y 5 son formas sólidas orales.

En la Tabla 1 se muestran las particularidades del Método 1 (M1) y las modificaciones realizadas para dar lugar al Método 2 (M2). En ambos métodos, se evalúan 3 parámetros diferentes en cada fórmula elaborada: *vía de administración* (VA), *frecuencia de dispensación* (F) y *complejidad del proceso de elaboración* (C); asignándoles 4 niveles de gravedad a cada uno. Cada nivel de gravedad de estos parámetros tiene una gradación del 1 al 4, siendo el de mayor peligro el 4 y el menor el 1. Los grados obtenidos para cada uno de los parámetros se multiplican obteniendo un Número de Prioridad de Riesgo (NPR) (Ecuación 1).

$$NPR = VA \cdot F \cdot C$$

Ecuación. 1. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo

Este cálculo tiene hasta 64 combinaciones posibles que dan como resultado 16 niveles de prioridad diferentes.

La vía de administración (VA): influye en la inmediatez con la que el paciente sufriría el daño y en el tiempo de reacción tras la administración. Representa el impacto que un defecto de calidad podría tener sobre el paciente si el medicamento le fuese administrado. Este parámetro es igual en ambos métodos. Los cuatro niveles son 1) tópico/piel sana; 2) tópico/piel no sana o pre-quirúrgica; 3) oral; y 4) inyectable.

Tabla 1. Parámetros, niveles de severidad y grados asignados en ambos métodos

	Método 1	Método 2	Valor asignado
Vía de administración (VA)	Tópico/piel sana	Tópico/piel sana	1
	Piel no sana o pre-quirúrgica	Piel no sana o pre-quirúrgica	2
	Oral	Oral	3
	Inyectable	Inyectable	4
Frecuencia de dispensación (F)	<750 unidades/mes	<9 unidades/mes	1
	751-1500 unidades/mes	9-33 unidades/mes	2
	1501-3000 unidades/mes	34-176 unidades/mes	3
	>3000 unidades/mes	>176 unidades/mes	4
Complejidad del proceso (C)	Mezcla de líquidos miscibles	Mezcla de líquidos miscibles	1
	Disolución de sólidos / Emulsiones	Disolución de sólidos / Semisólidos	2
	Formas sólidas	Formas sólidas / Formas con esterilización final	3
	Formas estériles	Formas con llenado aséptico	4

La *frecuencia de dispensación* (F) en unidades por mes (ud/mes): un fallo en un medicamento del que se dispensen más unidades por mes llega, con mayor probabilidad, a más pacientes que uno que se dispense en reducidas ocasiones. Considera la posibilidad, por frecuencia, de que un medicamento defectuoso sea administrado a un paciente, independientemente de la gravedad del defecto y sus posibles consecuencias. Para asignar la F de M1 se ordenan las unidades dispensadas por mes de todos los productos en orden creciente y se escogen los límites de cada nivel de gravedad atendiendo a las frecuencias absolutas, es decir, sin prestar atención a su significancia estadística; no se presta atención a la desviación entre las frecuencias más altas y las más bajas. Para M2, sin embargo, se hace un pretratamiento de los datos a analizar para calcular los cuartiles de las frecuencias y se emplean éstos como límites de cada nivel.

La *complejidad del proceso de elaboración* (C): una mayor complejidad del proceso de elaboración aumenta la posibilidad de que se produzca un error que genere un fallo de calidad. Expresa la posibilidad de que acontezca un fallo de calidad durante la elaboración del producto. Este parámetro también presenta diferencias en ambos métodos porque se tiene en cuenta la forma farmacéutica de cada preparado. En M1, todas las fórmulas estériles están en el nivel 4 de gravedad; pero en M2 se diferencia entre los medicamentos expuestos a una esterilización final en envase cerrado (nivel 3) y las elaboradas mediante un procedimiento de llenado aséptico (sin esterilización final en envase cerrado), lo que implica mayor riesgo de contaminación, se mantienen en el nivel de gravedad 4. A pesar de que sólidos y estériles expuestos a esterilización final en envase cerrado son formas farmacéuticas totalmente diferentes, el nivel de complejidad se considera similar.

RESULTADOS

La aplicación de M1 a los medicamentos elaborados en la Unidad de Farmacotecnia segrega las formulaciones en 7 grupos según el NPR obtenido para cada uno de ellos: 2, 4, 6, 8, 9, 12 y 16 (Tabla 2). Además del reducido número de grupos que se obtienen, el 33,85% de las formulaciones quedan dentro del primer grupo de mayor prioridad (NPR = 16).

Al estudiar de forma separada los datos empleados, se observa, en primer lugar, que en la frecuencia de dispensación de las 65 fórmulas analizadas, 60 (un 92,31%) están en el primer nivel de gravedad, quedando 5 fórmulas distribuidas en los otros 3 niveles. Por lo que refiere a la complejidad del proceso de elaboración, el nivel 2 y 4 de gravedad contienen, en conjunto, el 86,15% de las fórmulas evaluadas. En cuanto a la vía de administración, es un parámetro capaz de separar los medicamentos analizados en los cuatro niveles con el 18,46%, el 29,23%, el 18,46% y el 33,85% de ellos en cada nivel.

En M2, los resultados obtenidos tras el análisis de las fórmulas dieron lugar a 14 grupos, de los 16 posibles, con valores de NPR de 2, 4, 6, 8, 9, 12, 16, 18, 24, 27, 32, 36, 48 y 64 (Tabla 3). En los 3 grupos de mayor prioridad se encontraron 1, 3 y 5 fórmulas, respectivamente.

La gradación de la frecuencia de dispensación por cuartiles dio lugar a que en cada uno de los 4 niveles se

Tabla 2. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo con el Método 1

	F	VA	C	NPR
Inyectables (n=22)	1	4	4	16
Solución tópica prequirúrgica (n=1)	3	2	2	12
Sólidos orales (n=5)	1	3	3	9
Semisólido tópico (n=1)	2	2	2	8
Mezcla de líquidos tópica prequirúrgica (n=2)	4	2	1	8
Semisólido piel no sana (n=1)	1	2	4	8
Solución oral (n=7)	1	3	2	6
(n=1)	3	1	2	6
Colirios (n=7)	1	1	4	4
Semisólidos y soluciones piel prequirúrgica (n=12)	1	2	2	4
Mezcla de líquidos piel no sana (n=2)	1	2	1	2
Semisólidos piel sana (n=4)	1	1	2	2

encuentren, aproximadamente, el 25% de las fórmulas, generando una segmentación de las fórmulas más uniforme. La complejidad del proceso de elaboración, en M2, distribuye las fórmulas estériles en los niveles de gravedad 3 y 4. De este modo, aunque el nivel 2 sigue conteniendo un elevado porcentaje de las fórmulas, el 40,00%, los niveles 3 y 4 separan grupos del 29,23% y 24,62%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Dado que un fallo en la calidad puede tener efectos negativos directos en los pacientes, estos métodos son herramientas para la toma de decisiones basada en riesgos¹² partiendo de una modificación del análisis de modos de fallo definido por AENOR¹³.

Los dos métodos empleados son más simples que otras herramientas, como la que propone la *Joint Commission* en que los parámetros que se evalúan son severidad, ocurrencia y detección de los riesgos, asignados 10 niveles de gravedad en lugar de 4. Los parámetros evaluados en cada formulación, en M1 y M2, (vía de administración, frecuencia de dispensación y complejidad del proceso) también son una modificación de los que, generalmente, se emplean para el cálculo del NPR^{14,15}. Esto se debe a que en esta evaluación, el foco del riesgo a evaluar recae, directamente, sobre el daño que puede sufrir el paciente. Por el contrario, los métodos empleados

en este trabajo prestan más atención al proceso de elaboración y a las características galénicas de cada fórmula.

La evaluación de la vía de administración, igual en ambos métodos, es capaz de segregar los medicamentos de forma representativa. Además, es un parámetro relativamente limitado debido a que las instalaciones y capacidades de un SFH no permiten la elaboración de fórmulas complejas como aerosoles. Este parámetro, por tanto, se demuestra eficaz en la segregación de las fórmulas.

Respecto a la frecuencia de dispensación, la actividad elaboradora implica una gran dispersión; tanto es así que, en el caso de las fórmulas analizadas, la media aritmética de unidades dispensadas por mes de las 65 fórmulas fue de 279 y su desviación estándar 746,20, lo que indica una elevada dispersión en las frecuencias de dispensación. Los resultados obtenidos corroboran esto, pues el análisis mediante M1 agrupa más del 90% de las fórmulas en el primer nivel de gravedad. Por eso, a pesar de que el tratamiento estadístico para separar por cuartiles puede enmascarar tendencias, e implica una mayor complejidad en el uso de M2, se demuestra necesario para que este parámetro presente valor en cuanto a la determinación del NPR.

En cuanto a la complejidad de proceso de elaboración, cabe destacar que, aunque un defecto relacionado con la esterilidad de un medicamento implique el mismo grado de riesgo para el paciente, no es lo mismo la ejecución de una esterilización final que la necesidad de realizar una elaboración por llenado aséptico. Por este motivo, M2, además de ser más efectivo a la hora de segregar las fórmulas por la complejidad de su elaboración, también refleja mejor los procesos elaboradores, considerando sus riesgos concretos.

En las tablas 2 y 3 se puede ver claramente que, mientras M1 acumula los 22 parenterales de pequeño volumen en el grupo de mayor prioridad (NPR=16), M2 es capaz de separarlos en 7 grupos de prioridad diferentes (NPR= 64, 48, 36, 32, 24, 16, 12). Además, usando el M2, a pesar de que la mayoría de los inyectables ocupan los grupos más prioritarios, hay fórmulas con NPR altos dada su frecuencia de administración y su complejidad.

Además de los 3 parámetros numéricos para calcular el NPR, se emplean 2 parámetros cualitativos para escoger entre fórmulas con el mismo nivel de prioridad:

Si los medicamentos se controlan mediante técnicas diferentes, podrán realizarse validaciones de forma simultánea. De este modo, no es necesaria la priorización entre productos con el mismo NPR.

Si se emplease la misma técnica analítica esto no permitiría la validación simultánea de métodos para medicamentos con el mismo NPR. Entonces se priorizará la validación del método para el control de calidad del medicamento que antes se vaya a elaborar. Así se conseguirá aumentar los niveles de calidad del servicio que se va a dar con mayor premura.

CONCLUSIONES

En definitiva, M1 se presenta como un método más sencillo que los recomendados por instituciones como la *Joint Commission*, pero no consigue segregar los medicamentos analizados de una forma que permita la priorización de métodos de control de calidad a validar. Las modificaciones aplicadas hacen que M2 tenga mayor capacidad de

Tabla 3. Cálculo del Número de Prioridad de Riesgo con el Método 2

	F	VA		NPR
Inyectable (n=1)	4	4	4	64
Inyectable (n=1)	3	4	4	48
Inyectable (n=2)	4	4	3	48
Inyectables (n=5)	3	4	3	36
Inyectable (n=3)	2	4	4	32
Sólidos orales (n=3)	3	3	3	27
Inyectables (n=3)	2	4	3	24
Solución oral (n=1)	4	3	2	24
Semisólido tópico piel no sana (n=1)	3	2	4	24
Comprimidos (n=1)	2	3	3	18
Inyectables (n=3)	1	4	4	16
Semisólidos y soluciones piel prequirúrgica (n=6)	4	2	2	16
Inyectable (n=4)	1	4	3	12
Colirio (n=1)	3	1	4	12
Soluciones y semisólidos piel prequirúrgica y solución oral (n=5)	3	2	2	12
Solución oral (n=3)	2	3	2	12
Comprimidos (n=1)	1	3	3	9
Colirios (n=2)	2	1	4	8
Mezcla de líquidos piel prequirúrgica (n=3)	4	2	1	8
Solución piel prequirúrgica (n=1)	2	2	2	8
Semisólidos piel sana (n=3)	4	1	2	8
Mezcla de líquidos piel prequirúrgica (n=1)	3	2	1	6
Solución oral (n=3)	1	3	2	6
Colirios (n=4)	1	1	4	4
Soluciones piel prequirúrgica (n=2)	1	2	2	4
Semisólido piel sana (n=1)	2	1	2	4
Semisólido piel sana (n=1)	1	1	2	2

separar las diferentes fórmulas consigue que el NPR permita una priorización más optimizada. Así, aunque éste sea ligeramente más complejo que el M1, se considera que su uso facilita el cumplimiento de los objetivos propuestos.

La presente Tesis Doctoral está enmarcada en el proyecto de investigación financiado por Laboratorios CINFA S.A. y titulado "Adaptación del trabajo en la Planta Piloto del Departamento de Tecnología y Química Farmacéuticas de la Universidad de Navarra a las recomendaciones de la Pharmaceutical Inspection Convention". Fecha de finalización: 31/08/2024.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu Zwaida T, Pham C, Beauregard Y. Optimization of Inventory Management to Prevent Drug Shortages in the Hospital Supply Chain. *Appl Sci.* enero de 2021;11(6):2726.
2. Moosavi J, Fathollahi-Fard AM, Dulebenets MA. Supply chain disruption during the COVID-19 pandemic: Recognizing potential disruption management strategies. *Int J Disaster Risk Reduct* [Internet]. junio de 2022 [citado 23 de febrero de 2023];75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212420922002023>
3. Food and Drug Administration [FDA]. Compounded Drug Products That Are Essentially Copies of a Commercially Available Drug Product Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. U.S. Department of Health and Human Services; 2018 ene. (Guidance for Industry).
4. Badreldin HA, Atallah B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. *Res Soc Adm Pharm.* 1 de enero de 2021;17(1):1946-9.
5. Guharoy R, Noviasky J, Haydar Z, Fakhim MG, Hartman C. Compounding pharmacy conundrum: «we cannot live without them but we cannot live with them» according to the present paradigm. *CHEST.* 2013;143(4):896-900.
6. Broughel J. Allowing Compounding Pharmacies to Address Drug Shortages [Internet]. Mercatus Center - George Mason University. 2021 [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.mercatus.org/research/policy-briefs/allowing-compounding-pharmacies-address-drug-shortages>
7. Ministerio de Sanidad y Consumo Gobierno de España. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. *Boe-a-2001-5185* España; 2001 p. 1-16.
8. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]. Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [Internet]. PE 010-4. 2014 mar. Report No.: PE 010-4. Disponible en: <http://www.picscheme.org/pe010-4>
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q2(R1) on validation of analytical procedures [Internet]. European Medicines Agency [EMA]; 1995. Report No.: CPMP/ICH/381/95. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf
10. Pascual-Masiá L, Calvo Martínez MI, Martínez-Galán F. La evaluación de riesgos para la priorización de validaciones en Servicios de Farmacia Hospitalaria. En: XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica [Internet]. Madrid, España; 2023. p. 293-4. Disponible en: https://www.sefig.org/sites/default/files/congresos/libro_del_xvi_congreso_sefig_2023.pdf
11. Tague NR. Failure Modes and Effects Analysis (FMEA). En: *The Quality Toolbox*. Second Edition. Milwaukee: ASQ Quality Press; 2005.
12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. ICH guideline Q9(R1) on Quality Risk Management [Internet]. 2023 feb. Report No.: EMA/CHMP/ICH/24235/2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-17.pdf
13. Técnicas de análisis de la fiabilidad de sistemas -Procedimiento de análisis de los modos de fallo y de sus efectos (AMFE) [Internet]. AENOR; 2008. Report No.: UNE-EN 60812:2008. Disponible en: www.aenor.es
14. Galván-Banqueri M, Santos-Rubio M, Espejo-Gutiérrez de Tena E, Espinosa-Bosch M, Vega-Coca M, Alfaro-Lara E. Análisis modal de fallos y sus efectos aplicado a la elaboración de fórmulas magistrales. *Rev Ofil Ibero Lat Am J Health Syst Pharm.* 2016;26(2):95-100.
15. Mascia A, Cirafici AM, Bongiovanni A, Colotti G, Lacerra G, Di Carlo M, et al. A failure mode and effect analysis (FMEA)-based approach for risk assessment of scientific processes in non-regulated research laboratories. *Accreditation Qual Assur.* diciembre de 2020;25(5-6):311-21.



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

Utilización del soporte nutricional parenteral en pacientes oncológicos al final de la vida

GEA NAVARRETE S, MONTERO HERNÁNDEZ M, PÉREZ PONS JC, SOLER COMPANY E

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 28/09/2022 - Fecha de aceptación: 31/10/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300005>

RESUMEN

Objetivo: De acuerdo con la evidencia disponible sobre soporte nutricional parenteral (SNP) en pacientes oncológicos, el tratamiento en los últimos días de vida debe basarse en el confort, y el SNP no aporta beneficios ni está exento de riesgos. El objetivo del estudio es analizar el uso del SNP en pacientes oncológicos durante la última semana de vida.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes oncológicos que recibieron SNP en un servicio de salud con 350.000 habitantes entre 2016-2021. Se seleccionaron aquellos que habían recibido SNP en la última semana de vida. Se registraron las variables demográficas: edad, sexo, peso, talla; variables clínicas: diagnóstico, estado funcional; variables relacionadas con el SNP: duración,

acceso venoso, días desde la retirada hasta el *exitus*.

Resultados: 287 pacientes con cáncer recibieron SNP. 75 pacientes (26%) mantuvieron SNP en la última semana de vida, mediana de edad de 69 años (60-75). Diagnósticos más frecuentes: cáncer de colon (29,3%) y de pulmón (20%). Mediana de duración de 8,1 días (2-9). De los pacientes con SNP en la última semana de vida, el 28% lo recibieron hasta el día del *exitus*.

Conclusión: Más de la cuarta parte de los pacientes oncológicos que recibieron SNP lo mantuvieron hasta la última semana de vida. El objetivo en estos pacientes no debe ser tratar de corregir la desnutrición sino controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Se deben evitar enfoques intervencionistas como el SNP, que pueden prolongar el sufrimiento y aumentar los costes asociados innecesarios.

Palabras clave: **Nutrición parenteral, cuidados paliativos, cuidado terminal, cáncer.**

Use of parenteral nutritional support in cancer patients at the end of life

SUMMARY

Objective: According to the available evidence on parenteral nutritional support (PNS) in cancer patients, treatment in the last days of life should be based on comfort, and the PNS does not provide benefits or is free of risks. The objective of the study is to analyze the use of the SNP in cancer patients during the last week of life.

Methodology: Retrospective observational study. All cancer patients who

received PNS in a health service with 350,000 inhabitants between 2016-2021 are included. Those who had received PNS in the last week of life were selected. Demographic variables recorded: age, sex, weight, height; clinical variables: diagnosis, functional status; PNS-related variables: duration, venous access, days from removal to death.

Results: 287 cancer patients received PNS. 75 patients (26%) maintained PNS in the last week of life, median age 69 years (60-

75). Most frequent diagnoses: colon cancer (29.3%) and lung cancer (20%). Median duration of 8.1 days (2-9). Of the patients with SNP in the last week of life, 28% received it until the day of death.

Conclusion: More than a quarter of cancer patients who received PNS maintained it until the last week of life. The goal in these patients should not be to try to correct malnutrition but to control symptoms and improve quality of life. Interventional approaches such as PNS, which can prolong suffering and increase the necessary associated costs, should be avoided.

Key words: **Parenteral nutrition, palliative care, terminal care, cancer.**

INTRODUCCIÓN

El soporte nutricional consiste en la hidratación y administración de nutrientes enterales o parenterales para mantener o restaurar el estado nutricional. El soporte nutricional parenteral (SNP) se caracteriza por la administración de los nutrientes directamente vía endovenosa, cuando el tubo digestivo no es funcional o necesita reposo. Se trata de una alimentación de acceso invasivo directo al torrente circulatorio por lo que existe un amplio consenso en considerarla un tratamiento médico y no un cuidado básico, estando sujeta a indicaciones, contraindicaciones y riesgos como cualquier otro tratamiento¹. La hidratación parenteral, por su parte, consiste en el aporte de líquidos por vía endovenosa o subcutánea.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los cuidados paliativos son aquellos que mejoran la calidad de vida de pacientes y familiares, enfrentando los problemas asociados a enfermedades que amenazan la vida, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento². Por otro lado, los cuidados al final de la vida se centran en concreto en el cuidado de las personas que están cerca del final de la vida, con el fin de que este sea lo más confortable posible, evitar el sufrimiento y permitirles una muerte digna.

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos define la enfermedad en fase terminal como aquella que no tiene tratamiento específico curativo o con capacidad para retrasar la evolución, y que por ello conlleva a la muerte en un tiempo variable, generalmente inferior a seis meses³. El manejo médico en el final de la vida en pacientes con cáncer representa un reto clínico y un dilema ético y moral⁴. Cuando un paciente tiene dificultad para comer al final de su vida, surgen problemas y preocupaciones con un fuerte condicionante cultural, que sitúa la alimentación por encima de otros aspectos clínicos⁵. El beneficio del SNP en pacientes oncológicos con enfermedad avanzada debe ser considerado cuidadosamente, teniendo en cuenta todos los aspectos relevantes, incluido el pronóstico de su enfermedad.

La última Guía ESPEN de nutrición en pacientes oncológicos recomienda que, en pacientes en situación terminal, el tratamiento se base en el confort del paciente. No se espera ningún beneficio del soporte nutricional en las últimas semanas de vida ya que no se obtendrá ningún beneficio a nivel funcional ni más bienestar para el paciente⁶. Administrar cantidades normales de energía y nutrientes en un paciente terminal con un estado de hipometabolismo podría inducir un estrés metabólico empeorando su situación. En cuanto a la sensación de hambre, es poco frecuente en los pacientes terminales, siendo satisfecha normalmente con mínimas cantidades de alimento que proporcionan el bienestar adecuado⁷.

En el caso de la hidratación parenteral, es poco probable que proporcione algún beneficio para la mayoría de estos pacientes⁸. La hidratación parenteral no debe usarse para paliar la sed o la sequedad bucal (a menudo causada por medicamentos usados al final de la vida como analgésicos opioides). En estos casos, las medidas de cuidado bucal son efectivas para controlar los síntomas. Sin embargo, sí que se recomienda hidratación en estados confusionales agudos para descartarla como causa de los mismos.

Desde el punto de vista ético, dado que existe suficiente evidencia que demuestra el escaso beneficio del SNP para el paciente oncológico terminal, el conflicto más importante es el relacionado con el principio de autonomía del pa-

ciente, representado por él mismo o sus familiares, que en base a sus creencias pueden considerar que se debe nutrir de manera artificial al paciente en sus últimos días⁹.

Debemos ser conscientes de que el deterioro clínico del paciente en la etapa de últimos días es irreversible y los aportes de nutrientes no cambian el pronóstico ya que la desnutrición no es la causa sino la consecuencia de la fase avanzada de la enfermedad. El objetivo de este estudio es analizar el uso de SNP durante la última semana de vida en pacientes oncológicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes oncológicos que recibieron soporte nutricional parenteral (SNP) entre mayo de 2016 y febrero de 2022 en un departamento de salud con 350.000 habitantes. Del total, se seleccionaron aquellos que habían recibido SNP en los últimos 7 días de vida. Se registraron las variables demográficas: edad, sexo, peso y talla, y las variables clínicas: diagnóstico oncológico y estado funcional según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) al inicio de la nutrición. Las variables relacionadas con el SNP registradas fueron duración del soporte nutricional, tipo de acceso venoso y días desde la retirada del SNP hasta el *exitus* del paciente. Se registró además el lugar del fallecimiento del paciente (domicilio, hospital). Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron de la historia clínica electrónica Orion Clinic® v.13 y el programa informático Kabisoft® v.2.9.9 de formulación y gestión de nutrición parenteral. Las características de los pacientes se analizaron mediante estadística descriptiva. Las variables categóricas se presentaron como un valor numérico (n) con porcentajes (%). Las variables cuantitativas se expresaron como medianas (rango intercuartílico [RIC]).

RESULTADOS

Se incluyeron el total de 287 pacientes con cáncer que recibieron SNP durante el periodo de estudio, de los cuales 75 pacientes (26%) mantuvieron la nutrición parenteral en la última semana de vida.

De los 75 pacientes con SNP en la última semana de vida, 54 fueron hombres (72%) y la mediana de edad fue de 67 años (RIC 60-75). Las variables demográficas se recogen en la tabla 1. En cuanto a las variables clínicas (tabla 2), los diagnósticos más frecuentes fueron cáncer de colon (29,3%), pulmón (20%), gástrico (12%) y esófago (10,7%). La mediana de duración de la NP fue de 8,1 días (RIC 2-9). Las variables relacionadas con el SNP se muestran en detalle en la tabla 3. El lugar de fallecimiento fue el hospital para 69 pacientes (92%).

DISCUSIÓN

La nutrición del paciente en el final de la vida resulta un tema crítico y sometido a gran controversia. Ya en 1994, se estudió en una serie de pacientes terminales con cáncer la frecuencia de los síntomas de hambre y sed y se determinó que, aunque generalmente los pacientes en situación de últimos días no experimentaban estos síntomas, en caso de necesitarlo podían ser paliados sin alimentación artificial, ya que solo necesitaban pequeñas cantidades de alimentos, agua o sorbos de líquidos para aliviarse⁴.

Según la evidencia disponible sobre soporte nutricional en pacientes oncológicos, el tratamiento en los últimos días

de vida debe basarse en el confort^{6,10}, y el SNP no aporta beneficios en estos pacientes, ni tampoco está exenta de riesgos. La expectativa de vida esperada es un factor importante a tener en cuenta. Si la expectativa es de años o varios meses y el paciente cumple criterios de desnutrición, debe administrarse terapia nutricional con el objetivo de asegurar una ingesta adecuada de energía y proteínas, disminuir alteraciones metabólicas y mantener una buena calidad de vida subjetiva. En este grupo de pacientes, aunque el nivel de evidencia es débil, el soporte nutricional podría mejorar la supervivencia^{11,12}. En cambio, si la expectativa de vida es de semanas, el tratamiento debe basarse en el confort del paciente, sin medidas invasivas como el soporte nutricional. Según los datos de nuestro estudio, las recomendaciones conforme la evidencia actual no se están cumpliendo mayoritariamente.

En un análisis de Zhang et al. en 396 pacientes con cáncer avanzado se estudiaron los factores relacionados con una peor calidad de vida en la última semana de vida¹³. Se identificaron como principales factores que suponían un deterioro en la calidad de vida la muerte en el hospital y la estancia en Unidades de Cuidados Intensivos. Además, se encontró una relación negativa entre intervenciones agresivas, como la quimioterapia o la nutrición artificial y una peor calidad de vida. En nuestro estudio, el 92% de los pacientes fallecieron en el hospital, lo que indica un índice de mala calidad de vida en sus últimos días.

En el estudio observacional de Rassy et al., llevado a cabo en la unidad de cuidados paliativos de un hospital terciario, se evaluaron 129 pacientes oncológicos terminales, de los cuales el 39% recibió SNP. El 28% la recibió durante las últimas 6 semanas de vida y el 16% la mantuvo en la última semana de vida¹⁴, cifra algo inferior a la que obtuvimos en nuestro estudio.

El deterioro clínico del paciente en la etapa de últimos días es irreversible, y los aportes proteico-calóricos a través de suministro parenteral o enteral no cambian el pronóstico del paciente. Con frecuencia, son los propios familiares, cuidadores o incluso el mismo paciente quien demanda el SNP. Es por ello que una apropiada comunicación con el paciente y la familia, realizando una adecuada explicación de las causas desencadenantes de su situación, la evidencia existente sobre la futilidad del SNP y los problemas añadidos que pueden empeorar la situación, es fundamental para disminuir la incertidumbre y facilitar la toma de decisiones respetando el principio de autonomía del paciente⁹.

CONCLUSIONES

Los problemas relacionados con la alimentación son comunes al final de la vida del paciente oncológico, debido a la elevada incidencia de desnutrición y a la preocupación por la sintomatología derivada de la misma, que inquieta a pacientes y familiares. En este sentido cabe destacar la importancia de mantener una comunicación horizontal, abierta y efectiva con el paciente y familiares.

En nuestro estudio, más de una cuarta parte de todos los pacientes con cáncer que recibieron SNP durante el período de investigación lo mantuvieron hasta la última semana de vida, sin evidencia clínica de beneficio esperado. De aquellos pacientes que mantuvieron el SNP en la última semana de vida, el porcentaje de los mismos que mantuvieron la nutrición parenteral no ya en los últimos días, sino incluso en las últimas horas, es elevado. La mitad de los pa-

Tabla 1. Características demográficas

n = 75		
	Mediana	RIC
Edad (años)	67,3	60-75
Peso (kg)	65,6	57-75
Talla (cm)	167,2	160-170,5

Tabla 2. Características clínicas

n = 75	
Diagnóstico oncológico	
Colon	22 (29,3%)
Pulmón	15 (20%)
Gástrico	9 (12%)
Esófago	8 (10,7%)
Páncreas	5 (6,7%)
Mama	5 (6,7%)
Cabeza y cuello	3 (4%)
Renal	2 (2,7%)
Vejiga	2 (2,7%)
Melanoma	2 (2,7%)
Mesotelioma	1 (1,3%)
Ovario	1 (1,3%)
ECOG	
4	35 (46,7%)
3	21 (28%)
2	13 (17,3%)
1	6 (8%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Tabla 3. Características relacionadas con el SNP

n = 75		
	Mediana	RIC
Duración SNP (días)	8,1	2-9
Mantenimiento de SNP	n (%)	
7 días pre-exitus	75 (100%)	
5 días pre-exitus	71 (94,7%)	
3 días pre-exitus	60 (80%)	
1 día pre-exitus	39 (52%)	
Día del exitus	21 (28%)	
Acceso venoso		
Periférico	55 (73,3%)	
Central	20 (26,7%)	

cientes mantuvieron el SNP hasta el día antes de fallecer y en un 28% de los pacientes no se suspendió hasta el mismo día del *exitus*. Por lo tanto, podemos concluir que, en este momento, se sigue utilizando el SNP al final del proceso oncológico, sin aportar beneficio clínico al paciente. Estos datos nos deben hacer replantear el enfoque que estamos dando al soporte nutricional al final de la vida, ya que el objetivo principal no debe ser tratar de corregir la desnutrición sino controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida y el confort. Por lo tanto, se deben evitar los enfoques intervencionistas como el mantenimiento del SNP hasta el final de la vida, que pueden prolongar el sufrimiento del paciente y aumentar los costes asociados innecesarios.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo. En su nombre, declaro que parte del trabajo ha sido presentado previamente en formato póster en el 44th European Congress for Clinical Nutrition and Metabolism celebrado en Viena el 3-6 de septiembre de 2022.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo "Atención Médica al final de la vida". Organización Médica Colegial y Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Ética de la alimentación y la hidratación al final de la vida [Internet]. 2016 [cited 13 Sep 2022]. Available from: http://infocuidadospaliativos.com/wp-content/uploads/2016/10/etica_alimentacioo%CC%81n_fin_de_la_vida_octubre16.pdf.
2. Connor SR, editor. Global Atlas of Palliative Care. 2ª ed. Londres: Worldwide Palliative Care Alliance [Internet]. 2020 [cited 13 Sep 2022]. Available from: <https://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>.
3. Buigues Mengual F, Torres Pérez J, Mas Sesé G, Femenia Perez M, Baydal Cardona R. Paciente terminal: Guía de Actuación Clínica en A.P. Conselleria de Sanitat Universal y Salut Publica [Internet]. [cited 13 Sep 2022]. Available from:

<https://www.san.gva.es/web/calidad/guias-de-actuacion-clinica>.

4. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort Care for Terminally Ill Patients: The Appropriate Use of Nutrition and Hydration. *JAMA*. 1994;272(16):1263-1266.
5. Grupo de Trabajo "Atención Médica al final de la vida". Organización Médica Colegial y Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Ética de la alimentación y la hidratación al final de la vida [Internet]. 2016 [cited 13 Sep 2022]. Available from: http://infocuidadospaliativos.com/wp-content/uploads/2016/10/etica_alimentacioo%CC%81n_fin_de_la_vida_octubre16.pdf.
6. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48.
7. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort Care for Terminally Ill Patients: The Appropriate Use of Nutrition and Hydration. *JAMA*. 1994;272(16):1263-1266.
8. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):111-8.
9. Soler Company E, coord., Abellán-García F, Barreda D. Ética clínica en Farmacia Hospitalaria. Madrid: Fundación Salud 2000; 2012.
10. Rajmakers NJH, Van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1478-1486.
11. Tobberup R, Thoresen L, Falkmer UG, Yilmaz MK, Solheim TS, Balstad TR. Effects of current parenteral nutrition treatment on health-related quality of life, physical function, nutritional status, survival and adverse events exclusively in patients with advanced cancer: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jul;139:96-107.
12. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multicentre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):487-93.
13. Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med*. 2012 Aug 13;172(15):1133-42.
14. Rassy E, Assi T, Bakouny Z, Ferkh R, Fakhoury M, Elias H, et al. Total Parenteral Nutrition in Middle Eastern Cancer Patients at End of Life: Is it Justified? *Gulf J Oncolog*. 2019 Sep;1(31):21-25.



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

Estudio del switch de adalimumab por su biosimilar en un hospital de tercer nivel

SANZ-ALONSO V, LERALTA-GONZÁLEZ C, MARÍN GORRICO R, ITURBE-HERAS M, HURTADO GÓMEZ MF, CASO-GONZÁLEZ A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Pedro de Logroño. La Rioja (España)

Fecha de recepción: 08/09/2021 - Fecha de aceptación: 11/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300006>

RESUMEN

Objetivos: Debido al aumento en el consumo de los medicamentos biológicos y al impacto que esto supone en el gasto hospitalario, los objetivos de este estudio son: calcular el ahorro económico anual generado por el *switch* a adalimumab biosimilar y analizar el porcentaje de pacientes que mantienen dicho tratamiento en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo en el que se incluyeron un grupo de pacientes a los que se les realizó *switch* de adalimumab por su biosimilar cuando en la Comisión Asesora Técnica de medicamentos de la comunidad se autorizó dicho cambio. **Resultados:** De los 218 pacientes, nueve tuvieron que volver al medicamento original (4,13%). La motivación fue: pérdida de eficacia en cinco, reacción alérgica en tres y otro, un paciente pediátrico con dolor tras la inyección del medicamento biosimilar.

El coste de adquisición en nuestro hospital de una unidad del medicamento original es de 195,6 €, mientras que del biosimilar es de 75 €. Si consideramos una posología cada dos semanas, ya que es la más frecuente en nuestros pacientes, el coste anual por paciente con el original sería de 5.085 € y con el biosimilar de 1.950 €. Por lo tanto, el ahorro anual que supone el cambio del medicamento original al biosimilar es de 683.560 €.

Conclusiones: El *switch* de adalimumab original al biosimilar supone un importante ahorro económico sin que se reduzca la efectividad en el proceso de su enfermedad. Lo que contribuye a la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario. En nuestra población, el 4,13% tuvo que volver al medicamento original. Sería conveniente realizar estudios en un número superior de pacientes y continuar su seguimiento a largo plazo para obtener conclusiones más firmes.

Palabras clave: **Adalimumab, biosimilar, switch, ahorro, sostenibilidad.**

Study of adalimumab switch for its biosimilar in a tertiary hospital

SUMMARY

Objectives: Due to the increase in the consumption of biologic drugs and the impact this has on hospital spending, the objectives of this study are: to calculate the economic savings generated by switching to biosimilar adalimumab and to analyze the percentage of patients who maintain this treatment in a tertiary level hospital.

Material and methods: Descriptive, observational, longitudinal, retrospective study that included a group of patients who were switched from adalimumab

to its biosimilar, when the Technical Advisory Committee for Medicines of the community authorized the change. **Results:** Of the 218 patients, nine had to return to the original drug (4.13%). The motivation was: loss of efficacy in five, allergic reaction in three and the other was a pediatric patient with pain after injection of the biosimilar drug. The acquisition cost in our hospital of an unit of the original drug is €195.6, while that of the biosimilar is €75. If we consider a dosage every two weeks, since this is the most frequent

in our patients, the annual cost per patient with the original drug would be €5,085 and with the biosimilar €1,950. Therefore, the annual savings from switching from the original drug to the biosimilar is €683,560.

Conclusions: Switching from the original adalimumab to the biosimilar means significant economic savings without reducing the effectiveness of the disease process. This contributes to the efficiency and sustainability of the healthcare system. In our population, 4.13% had to return to the original drug. It would be advisable to carry out the study in a larger number of patients and to continue its long-term follow-up to obtain firmer conclusions.

Key words: **Adalimumab, biosimilar, switch, savings, sustainability.**

INTRODUCCIÓN

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos que contienen una versión del principio activo de un producto biológico original ya autorizado (denominado medicamento de referencia) una vez haya finalizado su periodo de exclusividad en el mercado, y tras haber demostrado similitud con el producto de referencia¹.

Los biosimilares están elaborados en organismos vivos, por lo que pueden presentar algunas pequeñas diferencias con respecto al medicamento de referencia. Estas pequeñas diferencias no son clínicamente significativas, es decir, no se esperan diferencias en cuanto a la seguridad y a la eficacia. La variabilidad natural es inherente a todos los medicamentos biológicos y siempre se aplican controles estrictos para garantizar que no afecta al funcionamiento del medicamento ni a su seguridad².

La autorización de los biosimilares sigue un riguroso proceso normativo, ya que, está sujeta a las mismas normas de calidad farmacéutica, seguridad y eficacia que se aplican a todos los demás medicamentos biológicos aprobados en la Unión Europea².

El objetivo del desarrollo de biosimilares es demostrar la biosimilitud: alto grado de similitud en términos de estructura, actividad biológica y eficacia, seguridad y perfil de inmunogenicidad².

La EMA ha desarrollado una serie de directrices científicas para medicamentos biosimilares que establecen los principios básicos requeridos para demostrar comparabilidad entre dos medicamentos biológicos, proporcionando así un proceso normativo sólido que sirve a la industria farmacéutica de guía a la hora de solicitar la autorización de comercialización de un medicamento biosimilar. Estas guías son revisadas de forma regular de manera que se puedan ir incorporando los distintos avances científicos y tecnológicos³.

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) también desarrolló y publicó una guía con el objetivo de que sirviera de base a la industria farmacéutica de cara a la presentación de solicitud de comercialización de medicamentos biosimilares. La guía ofrece una visión general del enfoque de la FDA para determinar la biosimilaridad⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado sus propias directrices sobre la regulación de los biosimilares y los anticuerpos monoclonales con el objetivo de orientar a las agencias reguladoras de todo el mundo. Estas directrices de la OMS incorporan muchos de los principios científicos utilizados por la EMA⁵.

Según la EMA, la intercambiabilidad hace referencia a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un medicamento biológico original por un biosimilar (o viceversa) o bien un biosimilar por otro. La intercambiabilidad puede realizarse mediante un cambio (*switch*) cuando es el prescriptor el que decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico, o mediante una sustitución (automática), cuando el farmacéutico dispensa un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable sin necesidad de consultar con el prescriptor¹.

La EMA no emite recomendaciones sobre la intercambiabilidad del biosimilar con su medicamento de referencia o entre biosimilares. Dichas decisiones se deben tomar por las agencias nacionales correspondientes de cada estado miembro.

En España, según la Orden Ministerial SCO/2874/2007, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico, no se permite la sustitución automática de un medicamento biológico por otro⁶.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha publicado su posicionamiento a favor de una intercambiabilidad consensuada y bajo la supervisión del médico prescriptor. Según se recoge en el documento de posicionamiento de la SEFH sobre los medicamentos biosimilares: "cada Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFyT) establece si se puede intercambiar un biosimilar y los criterios a aplicar mediante el consenso de todas las partes interesadas (médicos, farmacéuticos hospitalarios, farmacéuticos de atención primaria, gestores sanitarios y pacientes). Se permite el intercambio en el hospital si ha sido aprobado por las CFyT de los hospitales, los comités autonómicos y el médico, que tiene representación en estos comités"⁷.

Las CFyT tienen entre sus funciones posicionar los medicamentos (incluidos biosimilares) dentro del arsenal farmacoterapéutico del hospital y establecer las medidas adecuadas para garantizar la trazabilidad y la notificación de reacciones adversas⁸.

Actualmente hay comercializados en Europa distintos tipos de medicamentos biosimilares, indicados en el tratamiento y prevención de distintas enfermedades y situaciones clínicas, y que incluyen proteínas como factores de crecimiento, hormonas, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales, así como polisacáridos como las heparinas de bajo peso molecular⁹.

A fecha de marzo de 2021, encontramos en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 54 medicamentos biosimilares comercializados, correspondientes a 16 principios activos¹⁰.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al TNF (factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica.

La EMA autorizó la extrapolación de indicaciones del medicamento original al biosimilar. Ambos presentan estas indicaciones en ficha técnica para varias patologías: reumáticas (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial, artritis psoriásica), digestivas (enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn pediátrica, colitis ulcerosa), dermatológicas (psoriasis, psoriasis en placas pediátrica, hidradenitis supurativa) y oftálmicas (uveítis y uveítis pediátrica)¹¹.

Se estima que actualmente los medicamentos biológicos representan el 27% del valor de las ventas totales de fármacos en Europa, en gran medida gracias a los anticuerpos monoclonales¹². En España, los biológicos supusieron en 2011 un gasto total de 2.800 millones de euros, lo que representó el 30% del gasto global en medicamentos del Sistema Nacional de Salud (SNS), y el 46% del gasto hospitalario en fármacos¹³.

Los biológicos son sustancias que aportan nuevas opciones de tratamiento, pero que su coste es un reto para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios. En este contexto, los biosimilares pueden jugar un papel importante contribuyendo a mejorar la eficiencia¹⁴.

Debido al aumento del uso y al gran impacto económico que suponen los medicamentos biológicos, el presente estudio tiene como objetivo principal determinar el ahorro derivado del intercambio del medicamento biológico adalimumab por su biosimilar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel que incluye pacientes a los que se les realizó el cambio de tratamiento de adalimumab original por su biosimilar desde enero de 2019 a febrero de 2021.

Este cambio fue autorizado por la Comisión Asesora Técnica para el uso racional de los medicamentos del Área de salud de la comunidad autónoma con la participación del servicio de farmacia aportando la información necesaria a los médicos prescriptores en cuanto a la similaridad e intercambiabilidad de los medicamentos biosimilares.

Los recursos empleados fueron, por un lado, el programa de prescripción y validación de medicamentos Athos Prisma APD® mediante el cual se registran las dispensaciones de medicación a pacientes externos que se empleó para obtener las dispensaciones de ambos medicamentos y determinar la fecha de las mismas. Y, por otro lado, se empleó el programa Athos Stock APD® para obtener el listado de consumo de estos medicamentos y el gasto asociado en las fechas correspondientes.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa Microsoft Excel®. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la media y la desviación estándar y las variables cualitativas se estudiaron mediante frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

El número total de pacientes que realizaron el *switch* de Humira® a Hyrimoz® desde enero de 2019 a febrero de 2021 fue de 218.

Los servicios que están a cargo de estos 218 pacientes son: Reumatología, Digestivo, Dermatología, Pediatría y Oftalmología. Los datos se exponen en la tabla 1.

La enfermedad más prevalente de los pacientes en tratamiento con adalimumab fue la enfermedad inflamatoria intestinal con 79 pacientes (36,24%). Los pacientes con artritis reumatoide eran 49 (22,48%), a continuación, se encontraban los pacientes con psoriasis, que eran 28 (12,84%) seguidos por los 27 pacientes con espondilitis anquilosante (12,39%). Veintitrés pacientes presentaban artropatía psoriásica (10,55%), tres pacientes padecían uveítis (1,38%), dos pacientes pediátricos presentaban artritis idiopática juvenil (0,92%); dos, hidradenitis supurativa (0,92%) y a los cinco pacientes restantes se les autorizó el medicamento adalimumab fuera de indicación: tres de ellos padecían enfermedad de Behcet (1,38%); uno, síndrome de Vogt Koyanagi Harada (VKH) y otro, enfermedad de Moreen (0,05%).

De estos 218 pacientes en los que se realizó el *switch* al medicamento biosimilar, nueve pacientes han tenido que volver al tratamiento con el medicamento original (4,13%). De estos nueve pacientes, uno está a cargo de Dermatología (11,11%), otro a cargo del servicio de Digestivo (11,11%) y los otros siete están a cargo de Reumatología (77,78%). Los resultados se exponen en la tabla 2.

Las causas que motivaron el cambio fueron: reducción de la eficacia en cinco de ellos (55,56%), reacción de hipersensibilidad en tres (33,33%) y en uno de ellos mala tolerancia (11,11%).

En los cinco en los que se redujo la eficacia, cuatro de ellos estaban a cargo de Reumatología. Uno de ellos presentaba diagnóstico de espondilitis anquilosante y el cambio de nuevo al original se produjo a los tres meses de estar con el biosimilar. En otra paciente con artropatía psoriásica con una pauta trisemanal de adalimumab, el cambio tuvo lugar tras tres dosis del biosimilar. Según el informe médico: reaparición de psoriasis cutánea (estando en remisión con adalimumab original) y a nivel articular, dolor en mano derecha y hombro derecho. En otra de las pacientes cuya indicación de adalimumab era espondilitis anquilosante, el cambio al medicamento original se produjo por presentar brote de psoriasis que relacionaron con el inicio de adalimumab biosimilar. Otro paciente con espondilitis anquilosante, con una pauta de adalimumab cada 28 días al cambiar al biosimilar el paciente notó empeoramiento de su enfermedad y se le redujo la pauta posológica a cada 14 días con el medicamento biosimilar y finalmente retornó al medicamento original. La otra paciente en la que se redujo la eficacia con el cambio al biosimilar estaba a cargo de Dermatología, presentaba hidradenitis supurativa. Con el cambio notó claro empeoramiento de su enfermedad y retornó al medicamento original.

Los tres pacientes que presentaron reacción alérgica al medicamento biosimilar estaban a cargo del servicio de Reumatología (espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y artropatía psoriásica). Y el otro paciente que retornó al medicamento original fue un paciente pediátrico con enfermedad de Crohn que no toleraba el medicamento biosimilar por dolor en el lugar de inyección.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes que realizan *switch* de adalimumab por su biosimilar agrupados por servicios

Servicios	Pacientes (%)
Reumatología	101 (46,33%)
Digestivo	74 (33,94%)
Dermatología	30 (13,76%)
Pediatría	7 (3,21%)
Oftalmología	6 (2,76%)
Total	218 (100%)

Tabla 2. Servicios a cargo de los pacientes que volvieron al medicamento original

Servicio	Pacientes	Enfermedad	Pacientes
Reumatología	7 (77,78%)	Espondilitis anquilosante	4 (44,44%)
		Artritis reumatoide	1 (11,11%)
		Artropatía psoriásica	2 (22,22%)
Dermatología	1 (11,11%)	Hidradenitis supurativa	1 (11,11%)
Digestivo	1 (11,11%)	Enfermedad inflamatoria intestinal	1 (11,11%)
Total	9 (4,13% del total)		

El coste de adquisición que supone a nuestro hospital una unidad del medicamento original es de 195,6 €, mientras que del biosimilar es de 75 €. Atendiendo a una pauta cada dos semanas de adalimumab, que es la más frecuente en nuestros pacientes, supondría un gasto al año de 5.085 € en el caso de adalimumab original y 1.950 € en el caso del biosimilar.

Teniendo en cuenta que el número total de pacientes que realizaron *switch* fue de 218, en nuestro hospital se ha conseguido un ahorro anual de 686.565 €. (Datos reflejados en la tabla 3).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El desarrollo de biosimilares es un proceso complejo que requiere demostrar una eficacia, seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia. Es necesario demostrar que no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y su medicamento original. Las directrices de la EMA exigen que se adopte un plan de gestión de riesgos/farmacovigilancia de acuerdo con la legislación de la UE¹.

Adalimumab fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave y ha demostrado eficacia significativa, con mejoras en la actividad de la enfermedad del paciente, la calidad de vida y la prevención del daño estructural y la discapacidad.

Los problemas de seguridad están bien definidos y son similares a las de otros productos biológicos, incluido el riesgo de infecciones. Adalimumab ha sido aprobado para otras indicaciones, como la psoriasis, la artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hidradenitis supurativa y uveítis intermedia y posterior no infecciosa; es uno de los biológicos más prescritos en la práctica clínica¹⁵.

Tras la extinción de la patente de adalimumab original en 2018, la EMA ha aprobado numerosos biosimilares de adalimumab lo que ha llevado a un aumento de la competencia produciendo una reducción de precios significativa¹⁶.

A continuación, se exponen diversos ensayos en los que se estudia el cambio de adalimumab original al biosimilar.

Un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego comparó el medicamento biosimilar adalimumab (ABP 501) con su medicamento original en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave y respuesta deficiente a metotrexato. Los datos de este estudio concluyen que la eficacia clínica, la seguridad e inmunogenicidad del biosimilar son similares a las del medicamento original. Además, las propiedades analíticas, biofuncionales y farmacocinéticas de ABP 501 demostraron ser muy similares a las del original¹⁷.

En otro estudio también fase III, aleatorizado y doble ciego se demostró la similitud clínica de ABP 501 con adalimumab original en pacientes con psoriasis de moderada a grave en cuanto al porcentaje de mejora del PASI en la se-

mana 16. Los perfiles de efectos adversos fueron comparables a lo largo de las 16 semanas que duró el estudio, y no hubo impacto en la seguridad ni en la inmunogenicidad tras la transición del medicamento original al ABP 501¹⁸.

En un hospital Universitario de Reino Unido que realizó *switch* de tratamiento con adalimumab biosimilar, según el estudio de Padilla y colaboradores, de 109 pacientes que presentaban enfermedad inflamatoria intestinal (97 enfermedad de Crohn y 12 colitis ulcerosa), el 88% de ellos continuaron tras 12 meses con el medicamento biosimilar. De los que discontinuaron el tratamiento, el motivo de uno de ellos fue por desarrollar anticuerpos frente al fármaco y el resto por pérdida de respuesta. Ninguno de ellos presentó efectos adversos graves. En nuestro estudio, como ya he comentado, la enfermedad más prevalente era la enfermedad inflamatoria intestinal con 79 pacientes. De estos 79 pacientes, la gran mayoría continuaron el tratamiento con el biosimilar (98,7%), solo uno de ellos cambió de nuevo al medicamento original (paciente pediátrico que no toleraba el dolor del pinchazo con el biosimilar).

En el estudio de Yeoh y colaboradores, realizado en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide a los que se les realizó *switch* del medicamento original de adalimumab por biosimilar, el 93% permaneció estable tras 32 semanas. Al 3% les suspendieron el medicamento por otros motivos (infecciones, progresión de la enfermedad...) y el 4% volvió a emplear el medicamento original siendo revisadas las solicitudes por un grupo directivo de biosimilares. Dentro de este 4%, el 1% presentaba alergia a un material del medicamento biosimilar (látex) y el 3% restante fue por falta de eficacia demostrada o por efecto adverso anteriormente no descrito con el medicamento original¹⁹.

En otro estudio de Mazumder y colaboradores el 88% de 356 pacientes con artritis reumatoide a los que se les realizó *switch* con el medicamento biosimilar permanecían con el tratamiento al cabo de 12 semanas sin incidencias. Igual ocurre con los que presentaron artropatía psoriásica, el 86% de 218 mantenían el biosimilar tras 12 semanas²⁰.

Al igual que en nuestro estudio, la mayoría de pacientes con artritis reumatoide y artropatía psoriásica continuaron con el medicamento biosimilar sin complicaciones. Concretamente, en nuestro estudio, solo un paciente con artritis reumatoide tuvo que volver a emplear el medicamento original por reacción de hipersensibilidad (1,27% de los pacientes con artritis reumatoide), y otro con artropatía psoriásica por falta de eficacia tras el cambio al biosimilar (4,35% de los pacientes con artropatía psoriásica).

Como hemos podido comprobar en este estudio el *switch* de un biológico original al biosimilar supone un importante ahorro económico sin que se reduzca la efectividad en el proceso de su enfermedad. Los medicamentos biosimilares contribuyen a la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario.

Tabla 3. Coste tratamiento del medicamento original vs biosimilar

	Coste 1 pluma	Coste mensual (2 plumas)	Coste anual	Coste anual 218 pacientes
Medicamento original	195,6 €	391,2 €	5.085 €	1.113.615 €
Medicamento biosimilar	75 €	150 €	1.950 €	427.050 €

En nuestra población, solamente el 4,13% tuvo que volver al medicamento original. Sería conveniente realizar estudios en un número mayor de pacientes con un seguimiento a largo plazo para obtener conclusiones más firmes.

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

BIBLIOGRAFÍA

- European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 Rev 01. [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf (Último acceso 16/05/2021).
- European Medicines Agency. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-guide-biosimilar-medicines-healthcare-professionals>. (Último acceso 16/05/2021).
- European Medicines Agency. Multidisciplinary: biosimilar. [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-biosimilar> (Último acceso 16/05/2021).
- Food and Drug Administration. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry (Apr 2015). [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product> (Último acceso 16/05/2021).
- World Health Organization. Guidelines on evaluation of Similar Biopharmaceutical Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series. No. 1004, 2016. [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1 (Último acceso 16/05/2021).
- Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, et al. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares. *Farmacia Hospitalaria*. 2018;42(4):180-183.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Plan de acción para fomentar la utilización de los medicamentos reguladores del mercado en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. [Internet]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/PlanAccionSNSmedicamentosReguladoresMercado.pdf> (Último acceso 16/05/2021).
- European Medicines Agency. Authorized biosimilar drugs. [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar (Último acceso 16/05/2021).
- Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares autorizados en España. [Internet]. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-en-espana/> (Último acceso 16/05/2021).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Humira 40mg solución inyectable. [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html (Último acceso 16/05/2021).
- IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets [Internet]. 2014. Disponible en: https://www.pbwt.com/content/uploads/2016/09/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf.
- Alerany Pardo C, Pi Corrales G. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: calidad sostenible: la garantía del acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
- PhRMA. Biologics Overview. Medicines in Development. Report [Internet]. 2013. [Internet]. Disponible en: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/biologicsoverview2013.pdf> (Último acceso 16/05/2021).
- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (post authorisation). Humira adalimumab. [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira> (Último acceso 16/05/2021).
- Puig L, Carrascosa J.M, Notario J, et al. Biosimilares en el tratamiento de la psoriasis. Actualización Biosimilars in the Treatment of Psoriasis: An Update. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(10):809-814.
- Stanley C, Mark CG, Ernest C, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1679-687.
- Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Am Acad Dermatol*. 2016;74 (Suppl 1):AB275.
- Yeoh S.A, Saxby K, Barron A, et al. Real-world experience on switching Adalimumab originator to biosimilar in inflammatory arthritis- a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):AB0326.
- Mazumder R, Loke M, Mukhtyar C, et al. An audit of originator Adalimumab to biosimilar switch in two hospitals. *Ann Rheum Dis*. 2020;79 (Suppl 1):AB1178.



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

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Análisis e implementación de un modelo asistencial basado en la integración de un farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología y Hemoterapia

ALARCÓN PAYER C¹, JIMÉNEZ MORALES A¹, PUERTA PUERTA JM², JURADO CHACÓN M², CALLEJA HERNÁNDEZ MA³

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

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

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

Fecha de recepción: 28/08/2021 - Fecha de aceptación: 29/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300007>

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto sanitario y económico, así como evaluar la actividad clínica y asistencial, que supone la integración de un farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional prospectivo, unicéntrico, realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2014 hasta febrero de 2019, diseñado para definir las funciones y las actividades clínicas a realizar por un farmacéutico de hospital integrado en un Servicio de Hematología de un hospital de tercer nivel y medir los resultados que se obtienen mediante la adopción de este nuevo modelo asistencial integrado Hematología-Farmacia, basado en la multidisciplinariedad.

Resultados: El farmacéutico se integró totalmente en la actividad clínica diaria del equipo multidisciplinar perteneciente al Servicio de Hematología y Hemoterapia, siendo un

facilitador del trabajo diario de los profesionales del Servicio de Hematología y un mediador de las necesidades de ambos servicios implicados (Hematología y Farmacia). Esta integración permitió garantizar la seguridad en la administración de tratamientos hematológicos en 9.125 pacientes hematológicos, reducir los errores de medicación en un 95%, detectar y notificar 45 reacciones adversas a medicamentos, diseñar medidas de eficiencia y seguimiento de las mismas en patologías de elevado impacto económico como mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide crónica y hemofilia, consiguiendo un ahorro de 1.500.000 euros, entre otros resultados.

Conclusiones: La integración de un farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología constituye una medida de innovación y eficiencia, mejora la calidad asistencial, garantiza la seguridad, favorece la sostenibilidad del sistema sanitario y facilita la incorporación de innovación.

Palabras clave: **Farmacéutico hospitalario, hematología, equipo multidisciplinar.**

Analysis and implementation of a healthcare model based on the integration of a hospital pharmacist in a Hematology and Hemotherapy Service

SUMMARY

Objective: To analyze the health and economic impact and to evaluate the clinical and care activity of the integration of a hospital pharmacist in a Hematology and Hemotherapy Service.

Material and methods: This is a prospective, single-centre, observational study conducted in a tertiary hospital from January 2014 to February 2019, designed to define the functions and clinical activities to be performed by a hospital pharmacist integrated into a Hematology and Hemotherapy Service of a ter-

tiary hospital and to measure the results obtained by adopting this new integrated Hematology-Pharmacy care model, based on multidisciplinarity.

Results: The pharmacist was fully integrated into the daily clinical activity of the multidisciplinary team belonging to the Hematology and Hemotherapy Service, being a facilitator of the daily work of the professionals of the Hematology Service and a mediator of the needs of both services involved (Hematology and Pharmacy). This integration made it possible to guarantee safety in the

administration of hematological treatments in 9,125 hematological patients, to reduce medication errors by 95%, to detect and notify 45 adverse drug reactions, to design efficiency measures and follow-up of these in pathologies with a high economic impact such as multiple myeloma, chronic lymphatic leukemia, chronic myeloid leukemia and hemophilia, achieving savings of 1,500,000 euros, among other results.

Conclusions: The integration of a hospital pharmacist in a Hematology and Hemotherapy Service constitutes a measure of innovation and efficiency, improves the quality of care, guarantees safety, favours the sustainability of the health system and facilitates the incorporation of innovation.

Key words: **Hospital pharmacist, hematology, multidisciplinary team.**

INTRODUCCIÓN

El valor que el farmacéutico aporta al proceso de utilización del medicamento ha sido documentado¹⁻³, incidiendo fundamentalmente en un aumento de la efectividad, seguridad y eficiencia. En la atención del paciente hematológico, la gestión farmacológica es especialmente relevante por el reciente desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y fármacos nuevos que están logrando controlar y cronificar muchos procesos hematológicos^{4,5}. El manejo por consiguiente de un mayor número de pacientes con múltiples comorbilidades, tratamientos complejos y fármacos con especificaciones técnicas restrictivas, que requieren dosificaciones individualizadas y, en muchas ocasiones, monitorizaciones para asegurar el control del beneficio-riesgo, se ha traducido en un aumento de la complejidad del circuito de prescripción, preparación, dispensación y administración de los regímenes terapéuticos⁶. Asimismo, el incremento en la complejidad de manejo y de gestión de expectativas de un creciente número de pacientes, viene de la mano de una factura creciente en medicamentos y un limitado número de recursos humanos para la terapia hematológica. Esta realidad ha impulsado la adopción de nuevos modelos asistenciales donde el abordaje del paciente hematológico se realiza por parte de un equipo multidisciplinar, que a su vez tiene que contar con un marco de comunicación adecuado para conseguir un alto nivel de coordinación.

En este escenario, dentro de las iniciativas estratégicas del Servicio de Farmacia (SF) y Servicio de Hematología y Hemoterapia (SH) de un hospital de tercer nivel, se estableció la definición y el impulso de una política de comunicación multidisciplinar basada en el uso racional del medicamento y la adecuación a los recursos disponibles, y cuya apuesta principal ha radicado en fomentar la formación y el desarrollo funcional de la figura del farmacéutico hematológico en el equipo asistencial del Servicio de Hematología y Hemoterapia.

El objetivo de este estudio consiste en analizar el impacto sanitario y económico, así como evaluar la actividad clínica y asistencial, que supone la integración de un farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología y Hemoterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional prospectivo, unicéntrico, realizado en un hospital de tercer nivel desde enero de 2014 hasta febrero de 2019, diseñado para definir las funciones y las actividades clínicas a realizar por un farmacéutico de hospital integrado en un Servicio de Hematología de un hospital de tercer nivel y medir los resultados que se obtienen mediante la adopción de este nuevo modelo asistencial integrado Hematología-Farmacia, basado en la multidisciplinariedad.

Desde el inicio de la actividad se midieron las siguientes variables: número de prescripciones electrónicas validadas, chequeo electrónico de la administración intrahospitalaria de los tratamientos por enfermería, errores de medicación resueltos, número de reacciones adversas detectadas, número de interacciones farmacológicas detectadas, número de protocolos realizados, implantación del uso racional del medicamento, número de intervenciones realizadas en las sesiones clínicas y ahorro de las mismas, medida de los resultados en salud de nuevas terapias, número de ensayos clínicos facilitados, número de determinaciones farmacocinéticas informadas, número de previsión de medicamentos adhoc, número y tipo de medicamentos gestionados, tipo y número

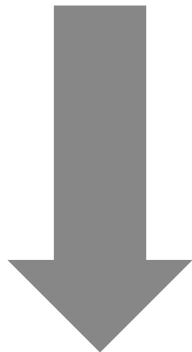
de proyectos asistenciales desarrollados colaborativamente, número de pacientes a los que se realizaba la conciliación de la medicación tanto al ingreso como al alta, número de análisis de coste-efectividad realizados, número y tipo de medidas de eficiencia diseñadas.

El desarrollo de las funciones del farmacéutico clínico se llevaron a cabo físicamente en el Servicio de Hematología y Hemoterapia: sala de sesiones de hematología, planta de hospitalización, unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos y hospital de día de hematología.

RESULTADOS

El farmacéutico se integró en la actividad clínica diaria del equipo multidisciplinar perteneciente al Servicio de Hematología y Hemoterapia, siendo un facilitador del trabajo diario de los profesionales del Servicio de Hematología y siendo un mediador de las necesidades de ambos servicios implicados (Hematología y Farmacia), resolviendo todas las dificultades que se pudieran plantear entre uno u otro servicio, asegurando una atención personalizada, fomentando la seguridad en el paciente hematológico y promoviendo la sostenibilidad del sistema sanitario, obteniendo mejores resultados en salud y facilitando la incorporación de la innovación (tabla 1).

Mediante la integración del farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología se implantó la prescripción electrónica asistida mediante el programa corporativo ATHOS APD® Prisma, incluyendo la prescripción electrónica de los esquemas de quimioterapia, protocolos de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y de los medicamentos de dispensación ambulatoria. También se incorporó en el programa ATHOS APD® Prisma un checklist electrónico que permitía la administración intrahospitalaria mediante chequeo electrónico de los tratamientos por enfermería. Para poder llegar a este objetivo, el farmacéutico lideró la formación a los facultativos en el uso del programa, la introducción de todos los protocolos de quimioterapia de planta y hospital de día, así como los protocolos de TPH en el programa. También llevó a cabo la formación a enfermería en el chequeo electrónico de la administración de los tratamientos, incluyendo la quimioterapia. De esta forma, se consiguió eliminar el formato papel, que suponía imprimir todos los mapas de tratamiento diariamente. Mediante el uso de la prescripción electrónica de los tratamientos, posterior validación farmacéutica y chequeo electrónico de la administración de los tratamientos por parte de enfermería se garantizó la seguridad en la prescripción y administración de tratamientos hematológicos en un total de 9.125 pacientes. De estos 9.125 pacientes, 350 pacientes eran del unidad de TPH, 5.570 ingresados en planta hospitalización y 3.205 tratados en hospital de día de hematología. En todos estos casos el farmacéutico revisaba la prescripción de los tratamientos, incluyendo cálculos y ajustes de dosis, la necesidad de administrar medicación adyuvante y la información a enfermería sobre la administración adecuada de los mismos (compatibilidad y estabildades de medicamentos citostáticos, tiempos de infusión, volumen adecuado de suero en las mezclas, revisión del etiquetado, caducidades y correcta conservación de los medicamentos), siendo un nexo de unión entre el clínico y enfermería. De esta forma se consiguió reducir los errores de medicación en un 95% y que enfermería chequeara electrónicamente el 96% de los tratamientos prescritos. También se detectaron y notificaron 45 reacciones adversas a medicamentos, y se detectaron e informaron de 34 interacciones medicamentosas.

Tabla 1. ¿Cómo conseguir que se trabaje de forma integrada y sinérgica?


Actitudes y conocimientos
<ul style="list-style-type: none"> • Actitud de servicio y de interés en formación, no de evaluación • Necesidad de demostrar vocación asistencial, de investigación y de especialización en hematología • Solicitud de feedback y mejora continuada • Consenso y proactividad • Conocimientos y habilidades: interés por actualización de los sistemas de información y seguimiento online, por la educación/formación continuada (hematólogos, enfermería y paciente) y por la medida de resultados en salud

El farmacéutico hospitalario participaba en las sesiones clínicas diarias del Servicio de Hematología, donde se presentaba a los pacientes y se tomaban decisiones sobre su tratamiento, siendo una fuente de información y ayuda para la toma de decisiones clínicas sobre medicamentos, asegurando el uso racional del medicamento en cuanto a la evaluación del perfil de toxicidad, búsqueda de mayor eficiencia e indicación del tratamiento según ficha técnica y garantizando el cumplimiento de los protocolos de tratamiento por patologías que se aprobaran en el servicio. Con las actuaciones realizadas por el farmacéutico hospitalario en las sesiones clínicas de hematología se consiguió un ahorro de 207.016 euros mediante 7 intervenciones terapéuticas realizadas en el año 2014, un ahorro de 503.364 euros mediante 14 intervenciones terapéuticas realizadas en el año 2015, un ahorro de 641.427 euros mediante 27 intervenciones terapéuticas realizadas en el año 2016, un ahorro de 570.000 euros mediante 24 intervenciones realizadas en el año 2017 y un ahorro de 500.000 euros mediante 25 intervenciones terapéuticas realizadas en el año 2018.

En cuanto al proceso de selección de medicamentos el farmacéutico apoyaba en el proceso de incorporación de nuevos fármacos en la guía farmacoterapéutica del hospital mediante la elaboración de una recopilación de evidencia científica del fármaco solicitado en base a criterios de eficiencia e información de precio al hematólogo. También constituía una estructura de soporte para analizar las solicitudes de los medicamentos en la modalidad de uso compasivo, medicamentos extranjeros, medicamento fuera de guía y medicamento fuera de indicación en ficha técnica (off-label), asesorando al hematólogo sobre los trámites a realizar y a los farmacéuticos responsables de la Comisión de Farmacia en lo que se refiere a evaluación de la solicitud, según las directrices basadas en criterios de medicina basada en la evidencia y con la realización de análisis de coste-efectividad comparativo frente a mejor terapia disponible. En lo referente a este punto el farmacéutico coordinó la gestión de 10 usos compasivos, 75 medicamentos off label, 20 solicitudes de medicación extranjera y 18 solicitudes de medicamentos fuera de guía. También realizó 15 análisis de coste-efectividad. En el seguimiento de las terapias instauradas, promovía la revisión y evaluación de los resultados de efectividad, y en base a ellos apoyaba o desaconsejaba la continuidad de una terapia, analizando los resultados en vida real de 30 tratamientos nuevos. También participaba en la confección de protocolos y guías de utilización de nuevos fármacos: facilitando el posicionamiento de fármacos de elevado impacto económico, definiendo la dosis

y pautas de administración, proporcionando información relevante en referencia a los requisitos de administración de determinados medicamentos: volumen de dilución, tiempo de perfusión, compatibilidad con determinados sueros, y especificando las reacciones adversas descritas. También promovía el cumplimiento de los protocolos que se realizaban, la actualización de los mismos en función de la medicina basada en la evidencia y su difusión en las sesiones clínicas de ambos servicios. En base a esto se realizaron 25 protocolos de tratamiento relacionados con las siguientes patologías: mieloma múltiple (MM), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (LMA), mielofibrosis (MF), síndrome mielodisplásico (SMD), linfomas Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH), hemofilia, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), policitemia vera, aplasia medular, enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa) y crónica (EICHc), TPH, uso de anticoagulantes y sus antidotos.

Se optimizó la monitorización farmacocinética de metotrexato en 70 pacientes y se realizó la conciliación de la medicación tanto al ingreso como al alta de 150 pacientes hematológicos.

Otra de las funciones que realizaba el farmacéutico era la de promover y facilitar el desarrollo de ensayos clínicos. Garantizaba que los ensayos clínicos del Servicio de Hematología se realizaban correctamente, actuando a todos los niveles, desde que el centro era seleccionado para comenzar el ensayo clínico hasta que éste finalizaba y la medicación del ensayo pasaba a comercial. En este sentido se optimizó la consecución de 15 ensayos clínicos.

El farmacéutico gestionaba el stock de los medicamentos más utilizados en hematología, garantizando la disponibilidad de los mismos y que no se generaran roturas de stock, actualizando periódicamente la previsión de los medicamentos que se iban necesitando en colaboración con los hematólogos. También se informaba y gestionaban las faltas de suministro y desabastecimientos de los laboratorios, buscando otras alternativas terapéuticas. Se aseguró que los medicamentos que se necesitaban de urgencia en Hematología, los tuviéramos disponibles en el Servicio de Farmacia. Se hizo una previsión de medicamentos adhoc a 30 hemofílicos, 350 TPH, 30 pacientes con LLC, 50 pacientes con MM y 20 pacientes con LH.

El farmacéutico facilitó la instauración y desarrollo de los proyectos asistenciales de interés para el Servicio de Hematología en los que se necesitaba la implicación del Servicio de Farmacia: la administración domiciliar de 5-azacitidina, la administración de esquemas de quimioterapia en régimen

ambulatorio-domiciliario y la discontinuación del tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica.

En relación a eficiencia, se crearon 4 grupos de trabajo colaborativos entre Farmacia-Hematología (tabla 2), donde se realizaba una revisión bimensual de los datos de gasto farmacéutico, se diseñaban medidas de eficiencia por patologías de elevado impacto y se realizaba un seguimiento de las mismas. La creación de estos grupos de trabajo supuso un ahorro de 663.795 euros en la patología de hemofilia, 500.000 euros en la patología de LMC y 289.000 euros en la patología de MM.

A partir de abril de 2015 se incorporaron los residentes de cuarto año de farmacia hospitalaria, ofreciéndose como una nueva rotación para fomentar el conocimiento de las patologías hematológicas y su tratamiento enfocado en la clínica y en el manejo del paciente onco-hematológico.

DISCUSIÓN

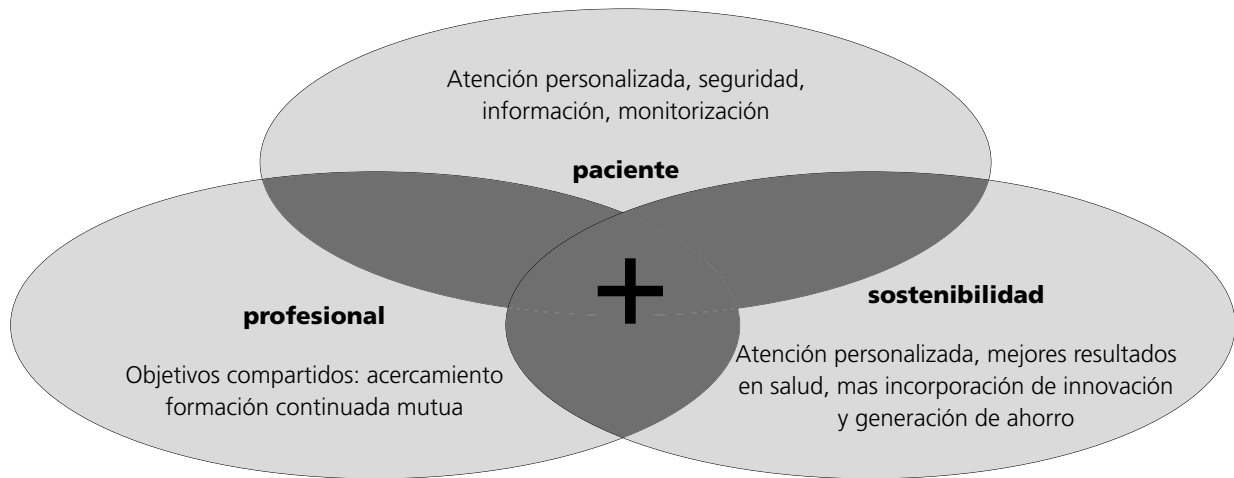
En la actualidad, no existen estudios en España que describan las funciones y el papel que puede desempeñar un farmacéutico de hospital integrado en un Servicio de Hematología. Ello se debe a que la situación en nuestro país es que hay pocos farmacéuticos integrados totalmente en un Servicio Clínico. Las administraciones sanitarias deberían ser conscientes de la necesidad de esta figura en los hospitales y fomentar que en los distintos servicios clínicos de un hospital exista la figura de un farmacéutico clínico integrado. Sin embargo, en Europa y Estados Unidos sí tienen muy implementado dentro de su práctica habitual el rol de los diferentes farmacéuticos de hospital integrados totalmente en los diferentes servicios clínicos de los hospitales. En base a distintas publicaciones internacionales que se comentarán a continuación se ha desarrollado el modelo colaborativo Farmacia-Hematología descrito en este estudio. En este artículo⁷ se describe como se integraron los farmacéuticos en el equipo de linfoma del Centro Nacional de Cáncer de Singapur. Dada la complejidad de los tratamientos para el linfoma los farmacéuticos clínicos desempeñaban un papel fundamental para que la prescripción de los tratamientos fuese segura y eficiente, que constituye dos de las funciones que se describen en este estudio. En los artículos^{8,9} se describen muchas de las funciones que se deta-

llan en este estudio pero aplicadas a una Unidad de Cuidados Paliativos⁸ y a un Servicio de Oncología⁹, siendo muchas de ellas aplicables a un Servicio de Hematología. En ambos estudios el farmacéutico clínico se integra en un equipo multidisciplinar. En uno de ellos⁸ el farmacéutico evaluaba las interacciones medicamentosas, efectos adversos, la duplicación de los medicamentos y la falta de eficacia de algunas terapias, al igual que se describe en este trabajo. En el otro estudio⁹ realizado en el Centro Oncológico Integral Lineberger de la Universidad de Carolina del Norte (UNC) el farmacéutico llevó a cabo la información al paciente sobre su tratamiento de quimioterapia, informaba a otros profesionales sanitarios sobre el manejo de los tratamientos y desarrolló una oportunidad de aprendizaje para los residentes de farmacia. En este trabajo se quiere dejar patente la figura del farmacéutico de hospital como facilitador y mediador entre las necesidades de ambos servicios implicados (Hematología y Farmacia), de tal manera que es como si el Servicio de Farmacia estuviera incluido en el Servicio de Hematología y viceversa. Esta forma de trabajo se describe en este estudio¹⁰ realizado en el Servicio de Oncología de los hospitales de Chieti y Ortona donde se apreció una evolución de la función de "seguimiento" farmacéutico a la de farmacéutico "facilitador". Se midió la contribución del farmacéutico facilitador en términos de educación a los médicos en los hábitos de prescripción adecuada, la toma de conciencia acerca de los procesos de farmacovigilancia, análisis de las actualizaciones de la información técnica sobre medicamentos innovadores y responsabilidad compartida con los médicos para la elección de opciones terapéuticas para los "no respondedores". Es muy importante destacar que en este estudio¹⁰ al igual que ha ocurrido en este trabajo después de la fase inicial de la integración con el equipo clínico, el farmacéutico, no fue visto por el médico como un "competidor" y se convirtió en un consultor indispensable para la elección de la mejor y más adecuada terapia posible en términos de su base en la evidencia, así como en cuanto a los aspectos de la medicina legislativos, éticos y legales, y un "aliado válido" en el apoyo a la elección de la terapia con los pacientes y los cuidadores que son cada vez más exigentes y muy bien informados sobre su patología. Cabe destacar que de lo que más se ha encontrado

evidencia relacionado únicamente con Hematología es del papel del farmacéutico clínico integrado en los equipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos¹¹⁻¹⁴. Las administraciones sanitarias y organizaciones profesionales en Europa y Estados Unidos reconocen el papel y declaran el valor del farmacéutico como parte esencial en las unidades de TPH^{11,12}. Muchas de las actividades del farmacéutico realizadas en las Unidades de TPH descritas en estos estudios¹¹⁻¹⁴ también se han instaurado como parte de la actividad clínica diaria en este estudio entre las que resalto: asistir y participar en las sesiones clínicas diarias, participar en la creación de nuevos protocolos de tratamiento por patologías, velar por el cumplimiento de los protocolos terapéuticos, medir los resultados en salud e identificar oportunidades de mejora, que se resumen en la figura 1.

Tabla 2. Cuatro grupos de trabajo colaborativos Farmacia-Hematología donde se tratan las medidas de eficiencia en las patologías hematológicas de mayor impacto

Grupo	Nº reuniones anuales	Nº medio de asistentes por reunión
LMC y síndromes linfoproliferativos (LLC y linfomas)	5	6
Mieloma múltiple	5	6
Hemofilia	5	7
Síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis y leucemias	5	6

Figura 1. Puntos clave en el desarrollo del modelo de integración del farmacéutico en el Servicio de Hematología**CONCLUSIONES**

El desarrollo de este modelo de integración del farmacéutico de hospital en un Servicio de Hematología permite mejorar la efectividad, mediante la optimización de la farmacoterapia, mejorar la calidad asistencial mediante la promoción del uso racional del medicamento y proporcionando una atención personalizada al paciente hematológico, mejorar la sostenibilidad del sistema sanitario mediante el desarrollo de estrategias de ahorro de costes y construir una cultura de seguridad mediante la disminución de las reacciones adversas y de los errores relacionados con el medicamento, la detección de las interacciones medicamentosas y el aumento de la trazabilidad de los tratamientos hematológicos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Esther Domingo-Chiva, Pablo Cuesta-Montero, Jose-Ángel Monsalve-Naharro, Jose Marco-Del Río, Jose-Vicente Catalá-Ripoll, Marca Díaz-Rangel, Eva-María García-Martínez. Equipo multidisciplinar de atención al paciente crítico: ¿qué aporta la integración del farmacéutico? *Ars Pharm.* 2018;59(3):153-161.
2. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(21):2089-92.
3. Guignard AP, Couray-Targe S, Colin C, Chamba G. Economic impact of pharmacists' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Pharmacother.* 2003;37(3):332-8.
4. Santos-Ramos B, Otero López MJ, Galván-Banqueri M, Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Nieto-Martín MD, et al. Modelos de atención al paciente pluripatólogo y el papel de la farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2012;36(6):506-517.
5. R Colomer, E Alba, A González-Martín, L Paz-Ares, M Martín, A Llombart, Á Rodríguez Lescure et al. Treatment of cancer with oral drugs: a position state-

ment by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Annals of Oncology.* 2010 Feb;21(2):195-198.

6. Trine Graabaek, Lene Juel Kjeldsen. Medication Reviews by Clinical Pharmacists at Hospitals Lead to Improved Patient Outcomes: A Systematic Review. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:613-9.
7. Alexandre Chan, Vivianne Shih, Joen Chiang, Lita Chew, Kevin Tay, Richard Quek et al. Clinical pharmacy services and research for lymphoma patients at a cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* 2013 Mar;19(1):24-30.
8. Robert Mancini. Implementing a standardized pharmacist assessment and evaluating the role of a pharmacist in a multidisciplinary supportive oncology clinic. *J Support Oncol.* 2012 May-Jun;10(3):99-106.
9. John M Valgus, Aimee Faso, Kelly M Gregory, Sandra Jarr, Scott Savage, Stephen Caiola, Christine M Walko, et al. Integration of a clinical pharmacist into the hematology-oncology clinics at an academic medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Apr 1;68(7):613-9.
10. Pasquale Cioffi, Daniela Antonelli, Maurizio Belfiglio, Stefania Melena, Fabio Petrelli, Iolanda Grappasonni. The impact of a pharmacist as a member of healthcare team on facilitating evidenced-based prescribing of innovative drugs in an Italian oncology department. *J Oncol Pharm Pract.* June 2012;18:207-212.
11. Wu HT, Graff LR and Yuen CW. Clinical pharmacy in an inpatient leukemia and bone marrow transplant service. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(7):744-747.
12. R R Alloway, R Dupuis, S Gabardi, T E Kaiser, D J Taber, E M Tichy, et al. Evolution of the Role of the Transplant Pharmacist on the Multidisciplinary Transplant Team. *American Journal of Transplantation.* 2011 Aug;11(8):1576-83.
13. Julianna A Merten , Jamie F Shapiro, Alison M Gulbis, Kamakshi V Rao, Joseph Bubalo, Scott Lanum, et al. Utilization of collaborative practice agreements between physicians and pharmacists as a mechanism to increase capacity to care for hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Apr;19(4):509-18.
14. Amy Bryk, Susannah Koontz, JoA Mayor, Jeffrey Betcher, Rebecca Tombleson, Ryan Bookout, et al. Characterization of collaborative practice agreements held by hematopoietic stem cell transplant pharmacists. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Apr;25(3):558-566.



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

Efectividad y seguridad de los tratamientos para el riesgo cardiovascular según la perspectiva de los pacientes. Estudio cualitativo

GÓMEZ BARAZA MC¹, PIBERNAT-MIR L², SILVA-CASTRO MM²

1 Farmacia Atención Primaria Sector I. Zaragoza (España)

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

Fecha de recepción: 20/10/2021 - Fecha de aceptación: 22/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300008>

RESUMEN

Objetivo: Identificar las creencias de los pacientes con riesgo cardiovascular, sobre la efectividad y seguridad de seguir hábitos de vida saludables y de tratamientos farmacológicos.

Método: Estudio cualitativo, descriptivo y transversal, realizado mediante entrevistas semiestructuradas y entrevistas en profundidad, en el ámbito de la farmacia comunitaria. Los participantes fueron pacientes voluntarios atendidos en Zaragoza.

Resultados: Los resultados más relevantes hacen énfasis en la actitud receptiva de los pacientes tanto frente a los hábitos saludables, como a los tratamientos farmacológicos. Destaca la creencia en la efectividad de ambas medidas terapéuticas, y que es su combinación lo que lleva al éxito del tratamiento. Los pacientes muestran preocupación ante la posibilidad de sufrir efectos adversos de los medicamentos

mientras que las medidas higiénico-dietéticas son percibidas como seguras. Los pacientes muestran confianza hacia los profesionales sanitarios. En cuanto a los cambios de hábitos, se detectaron dificultades relacionadas con las dimensiones cultural, social y emocional.

Conclusiones: La perspectiva de los pacientes entrevistados coincide con las recomendaciones biomédicas actuales sobre la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares: se precisa de una terapéutica mixta para el manejo del riesgo cardiovascular.

Los pacientes confían en los profesionales sanitarios. Aun así, los pacientes temen por la seguridad de los medicamentos y sienten dependencia del sistema experto en el manejo de su condición de salud. En la atención a los pacientes es necesario tener en cuenta sus creencias, condiciones y experiencias para adecuar las terapias y obtener el máximo beneficio de éstas.

Palabras clave: **Creencias, enfermedades cardiovasculares, tratamiento farmacológico, estilo de vida, investigación cualitativa.**

Effectiveness and safety of cardiovascular risk treatments according to the patients' perspective. Qualitative study

SUMMARY

Objective: To identify the beliefs of patients with cardiovascular risk, about effectiveness and safety of following healthy life habits and drug therapy.

Methods: Qualitative, descriptive, and cross-sectional study, in-depth semi-structured interviews were conducted in the community pharmacy setting. Participants were volunteer patients from Zaragoza (Spain).

Results: The most relevant results empha-

size the receptive attitude of patients both in terms of healthy habits and pharmacological treatments. It emphasizes the belief in the effectiveness of both therapeutic measures and that it is their combination that leads to the success of the treatment. Patients show concern about the possibility of suffering adverse effects of medications, while hygienic-dietetic measures are perceived as safe. Patients show confidence in health professionals. Regarding habits changes, dif-

ficulties were detected related to the cultural, social and emotional dimensions.

Conclusions: The beliefs of the patients coincide with the current biomedical recommendations on the prevention and treatment of cardiovascular diseases: a mixed therapy is required for the management of cardiovascular risk. In addition, patients rely on health professionals. Even so, patients fear for the safety of medications and feel dependent on the expert system in managing their health condition. In patient care, it is necessary to consider patients' beliefs, conditions and experiences to adapt therapy to the maximum and obtain the maximum benefit from it.

Key words: **Beliefs, cardiovascular diseases, drug therapy, lifestyle, qualitative research.**

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardiovasculares (ECV) figuran entre las primeras causas de defunción a nivel mundial¹. Hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, sedentarismo y tabaquismo son factores de riesgo cardiovascular (FR)^{2,3}. El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad que tiene un individuo de sufrir una ECV en un determinado plazo de tiempo, según la conjugación de distintos FR que estén presentes en cada individuo³.

En la actualidad diversos estudios, consensos de expertos y guías clínicas sobre recomendaciones cardiovasculares establecen criterios de tratamiento farmacológico³ y recomiendan adoptar programas de prevención cardiovascular para controlar los factores de riesgo, dirigidos a modificar los hábitos de vida de los pacientes^{4,5}. Aunque resulta obvio que se requiere de un abordaje e intervención multifactorial, los cambios de conducta de los pacientes están sujetos a condicionantes culturales y socioeconómicas, que la actuación sanitaria debe atender.

Es evidente que los cambios en el estilo de vida de los pacientes son esenciales en el control del RCV. Para ello, el abordaje de las modificaciones de conducta debe emprenderse bajo el paradigma sociocultural y, por ende, socioeconómico, de los estilos de vida. Es decir, atender a los estilos de vida no como elecciones individuales libres e incondicionadas del individuo sino, todo lo contrario, como factores socioculturalmente condicionados. De otro modo, si los estilos de vida se entienden como elecciones individuales libres, no se atienden a las dificultades reales para modificarlos y se niega la responsabilidad que instancias sanitarias, políticas y económicas tienen respecto a las condiciones de vida y alimentación de las poblaciones⁶.

Otro punto para tener en cuenta es cómo percibe el paciente su enfermedad y su tratamiento. Lo que opinan, lo que sienten, su visión personal sobre lo que ha causado su enfermedad, inclusive el control que perciben en la actuación sanitaria influye en los resultados de salud^{7,8}.

Al respecto, se encuentra que son muy pocos los estudios que pretenden identificar la perspectiva, y en concreto, las creencias de los pacientes sobre la efectividad de las distintas prácticas terapéuticas y/o preventivas tales como la adaptación de estilo de vida y medicación. Por ello se ha postulado como objetivo principal del estudio investigar a qué atribuyen los pacientes la "efectividad" en sus procesos terapéuticos/preventivos. Como objetivo secundario se ha planteado indagar la procedencia de esas creencias.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal descriptivo cualitativo, realizado entre septiembre-diciembre de 2018. Para determinar los hábitos de vida se realizó una selección de preguntas del cuestionario de prácticas y creencias sobre estilos de vida de Arrivillaga⁹. Se realizaron entrevistas en profundidad y semiestructuradas para valorar la efectividad/seguridad que los pacientes atribuyen al hecho de seguir hábitos de vida saludables y/o tomar tratamientos farmacológicos. Las entrevistas fueron grabadas y transcritas tras la autorización de los participantes. Los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en este estudio. Los datos de carácter personal fueron manejados de forma anónima y confidencial de acuerdo con lo exigido por la LO 3/2018. Este trabajo se realizó en el ámbito de la farmacia comunitaria de la región de Aragón, se realizaron entrevistas a 7 participantes voluntarios.

Para el análisis e interpretación de los datos cualitativos se indexaron y clasificaron los datos cualitativos en categorías (A-D) y subcategorías (1-4) que fueron los nodos del análisis posterior (tabla 1). Se realizó un análisis temático de contenido con las categorías analíticas predefinidas.

RESULTADOS

Se entrevistaron en profundidad 7 pacientes con factores de RCV constatados: 4 hombres y 3 mujeres. La edad media fue de 65,29 años (IC 95%: 63,46-67,11). 4 participantes tenían estudios universitarios y 3 participantes tenían educación secundaria. Todos los pacientes presentaban alguna afectación del aparato circulatorio, y 5 de ellos algún proceso en el aparato endocrino y/o metabolismo. 4 presentaban antecedentes familiares de RCV. El nivel de RCV en 4 pacientes era alto/muy alto, en 1 paciente, moderado, y en 2, bajo. Los pacientes tenían prescritos una media de 2,86 fármacos para la prevención/tratamiento del RCV.

En el cuestionario de Arrivillaga, se evaluaron cuatro dimensiones: 1) actividad física y deporte: donde se observó una tendencia hacia hábitos saludables, 2) autocuidado/cuidado médico, 3) hábitos alimenticios, 4) consumo de alcohol/tabaco/sustancias. En estos tres últimos apartados destacó en general una actitud muy saludable.

En el análisis de la explicación del RCV por parte de los pacientes, se indagó en los conocimientos ante este término y sus FR; además de indagar sobre quién recae la responsabilidad del proceso preventivo. La mayoría consideraron el RCV como "algo peligroso". Algunos citaron FR como la herencia, obesidad o malos hábitos alimenticios como posibles causas, sin embargo, no percibieron el carácter multifactorial del RCV. Sólo 3 sujetos comprendían el RCV en todas sus dimensiones, tal y como se describe desde la biomedicina. Un paciente refirió no tener conocimientos sobre el RCV: "Si me dijeran que tengo RCV elevado no lo entendería"... "Yo no tengo de esas cosas, sólo tengo un poco de tensión". Sobre la procedencia de sus conocimientos, algunos pacientes refirieron desinformación profesional ("El médico nunca me ha explicado nada"). 3 pacientes afirmaron obtener conocimientos por parte de profesionales de la salud, y estos se correspondían con los tres pacientes que hablaban del RCV refiriéndose a la definición biomédica. Al describir la importancia del RCV y sus emociones ante esta condición, todos destacaron la importancia de las ECV; les causaba angustia saber que pudieran padecer un accidente cardiovascular; y todos salvo uno, mostraron preocupación.

En cuanto a la responsabilidad del proceso, a todos los pacientes les gustaría disminuir el RCV e indicaron formas de reducirlo como hacer ejercicio, alimentarse adecuadamente o abandonar el tabaco/alcohol. En general, evaluaban como suficiente las medidas de ejercicio y alimentación que llevaban a cabo. Todos refirieron una alimentación equilibrada, y hacer ejercicio en mayor o menor medida.

Respecto a las creencias sobre las medidas higiénico-dietéticas, se indagó sobre los conocimientos de los pacientes frente a los términos "medidas saludables"- "medidas higiénico-dietéticas". Todos los entrevistados refirieron entender de qué se estaba hablando. Todos mostraron actitud receptiva y optimista al hablar de ello. Entre ellos, destaca la creencia de que los malos hábitos pueden desencadenar o empeorar las ECV; y con respecto a la alimentación, aunque todos habían descrito seguir una dieta saludable, muchos resaltaron el carácter restrictivo de ésta. Ante el planteamiento de cambiar

Tabla 1. Categorías de análisis y subcategorías de las variables cualitativas

Categoría	Subcategorías/dimensiones	Preguntas
A. Explicación del riesgo cardiovascular (RCV)	1. Definición de RCV, condiciones clínicas/factores de RCV	Qué entienden?, Qué piensan?, Cómo explican su RCV o sus factores de riesgo?
	2. Responsabilidad del proceso	Cómo afrontan esta condición clínica?, Qué hacen para prevenirlo?, Pueden hacer algo?, Se creen responsables del proceso?
B. Creencia sobre las medidas higiénico-dietéticas (dieta/ejercicio/tabaco)	1. Actitud hacia las medidas higiénico-dietéticas	Qué entienden por medidas higiénico-dietéticas?, Cómo se sienten ante una propuesta de modificación de conducta de hábitos?, Qué opinan sobre ello?, Les resulta fácil o difícil seguir las recomendaciones? En caso de existir, cuales son las dificultades?
	2. Beneficio/efectividad de las medidas higiénico-dietéticas	Qué piensan acerca de estas medidas: consideran que es positivo o negativo?, Es más o menos efectivo que tomar un fármaco?
	3. Seguridad de las medidas higiénico-dietéticas	Consideran que le pueden perjudicar?
	4. Importancia relativa entre las distintas medidas higiénico-dietéticas	Son unas más importantes que otras?
C. Creencia sobre los medicamentos	1. Actitud hacia los medicamentos	Entienden por qué se les prescribe el tratamiento?, Cómo se sienten?, Qué opinan?, Es fácil o difícil seguir las pautas marcadas? En caso de existir, cuales son las dificultades?
	2. Beneficio/efectividad	Qué piensan acerca del tratamiento: es positivo o negativo?, Es más o menos efectivo que recibir recomendaciones sobre dieta/ejercicio?
	3. Seguridad	Consideran que le pueden perjudicar los medicamentos?, Les producen algún efecto adverso?
D. Información-socialización de la condición de salud	1. Fuentes de información	Cómo, de dónde obtienen la información sobre su RCV, de las medidas higiénico-dietéticas y de los tratamientos?
	2. Fiabilidad atribuida a las distintas fuentes de información	

hábitos ya adquiridos por otros más saludables, mostraron intención de seguir el consejo profesional. Sin embargo, tres pacientes explicaron la dificultad psico-emocional de cambiar costumbres arraigadas. En cuanto a la actividad física, dos pacientes manifestaron tener dificultades y limitaciones físicas para realizarlas (tabla 2). Todos consideraron las medidas higiénico-dietéticas beneficiosas, efectivas y seguras para ellos. Ningún participante destacó una mayor importancia de unos hábitos saludables frente a otros, y se referían a ellos de manera positiva.

En relación con los medicamentos, la actitud fue en la mayoría positiva, aunque algunos pacientes mostraron resignación (tabla 3). Todos consideraban necesarios y efectivos los tratamientos que estaban recibiendo, y mostraron

satisfacción con los resultados. Al indagar en la creencia de si los medicamentos son más o menos efectivos que las medidas higiénico-dietéticas la mayoría de los pacientes indicaron complementariedad entre ambas medidas; sólo un paciente mostró total decantación por los medicamentos (tabla 4). Respecto a la seguridad de los fármacos, tres pacientes relataron haber sufrido algún efecto adverso; y el resto pensaban que a largo plazo podrían sufrirlo (tabla 5). Otro de los factores de estudio era cómo se sentirían si únicamente recibieran medidas higiénico-dietéticas: todos se mostraron receptivos, aunque también con escepticismo. Sólo el paciente que manifestó que la medicación era más efectiva, mostró negación: "No, no la dejaría (la medicación)".

Tabla 2. Dificultad de cambio de costumbres arraigadas

Dificultad de cambio de costumbres arraigadas	
Dificultad psico-emocional	"Me cuesta, me cuesta... de hecho, estuve con el psiquiatra porque me costó muchísimo" (C)
	"Si me plantearan cambiar mis hábitos (se refiere a dejar de tomarse alguna copa de vino) me sentiría mal "[...]" Hombre si fuera de vida o muerte no hay nada que discutir, se deja automáticamente y ya está, pero yo creo que me da vida" (M)
Limitaciones físicas	"Soy paralítico de una pierna y ya no puedo andar como antes" (M)
	"Antes corría, pero tuve un problema de menisco y desde hace un año no puedo correr" (Ju)

Tabla 3. Creencias sobre la efectividad de los medicamentos

Creencias sobre la efectividad de los medicamentos
"Yo llevo un tratamiento perfecto" (M)
"Tomo mucha medicación, pero yo estoy encantada, porque antes hace 40 años estaría muerta, y ahora gracias a la medicación estoy viva..." (C)
"Tomo demasiadas, pero las tengo que tomar", "No me gusta la medicación, pero me tengo que aguantar... o te tomas eso o te mueres... pues lo tomas" (L)
"Intento tomar lo menos posible, pero si al final tengo que tomar... pues claro lo tengo que tomar", "No me gusta tomar medicamentos si no veo que lo necesito" (J)

Tabla 4. Creencia de las medidas higiénico-dietéticas versus medicamentos

Creencia de las medidas higiénico-dietéticas versus medicamentos
"El equilibrio de todo... es la combinación de los dos lo que hace la eficacia total" (V)
"No creo que una cosa sea más efectiva que la otra, es un tema que se debe complementar..." (Ju)
"No sé si los medicamentos son más efectivos que los hábitos saludables", "Se podría reducir la medicación tal vez... pero quitarla del todo no creo"
"Las dos cosas son efectivas. Mejor un poco de aquí y poco de allá" (M)
"Yo pienso que son mitad y mitad, que se compaginan", "Te tomas la medicación, pero claro si yo me tomo la medicación y luego voy y me como una tarta y me bebo una botella de whisky... ya he fastidiado toda la medicación, tiene que ser mitad y mitad" (L)
"La medicación, para mi es muchísimo más efectiva" (...) "lo demás es un complemento, pero vamos, no llega ni al 25%" (...) "yo dejo un día de tomarme la medicación y lo noto, y dejo una semana de andar y no pasa nada" (C)

Tabla 5. Seguridad

Seguridad
"Cualquier medicamento que puedas tomar durante mucho tiempo, pues no estoy seguro que no vaya a producir algún efecto secundario, por lo tanto... por eso intento tomar lo menos posible" (J)
"Estar tomando una montonada de medicinas que seguramente te están deteriorando el hígado, el páncreas... te estropean todo" (M)

Por lo que respecta a la información-socialización de la condición de salud, las fuentes de información de los entrevistados fueron los profesionales de la salud. Sólo un paciente reconoció obtenerla de los medios de comunicación. Cabe destacar el énfasis con el que hablaban los participantes que habían sufrido un evento cardiaco: "Nos han explicado todo (...) salimos de allí (...) sabiendo lo que tenemos y no tenemos que hacer". En el resto de participantes, destacaron los comentarios de la falta de tiempo para proporcionar información en las consultas. En lo referido a la fiabilidad atribuida a las distintas fuentes la mayoría no acataban consejos de familiares/amigos, o de medios de comunicación. Mostraron confianza y seguridad hacia los profesionales.

DISCUSIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se caracterizan por tener una etiología multifactorial compuesta por diferentes factores de riesgo, que en muchas ocasiones se presentan asociados. En este estudio, lo habitual fue que los sujetos no comprendían que el RCV tiene una naturaleza multifactorial tal como se entiende desde la biomedicina y presentaban distintas percepciones del riesgo, según la interpretación que hacían del mismo. A su vez, su interpretación dependía de sus creencias, experiencias vitales y conocimientos al respecto: "Yo no tengo de esas cosas, sólo tengo un poco de tensión". Las interpretaciones realizadas condicionan la percepción del riesgo. Los componentes que favorecen la mayor

tolerancia son que generalmente es un proceso asintomático, diferido en el tiempo, y su manejo depende (en cierta manera) de las costumbres de cada persona, sus hábitos de vida, entre otros como los indicados por Cipolle *et al.*¹⁰

De la mano de las creencias e interpretaciones de los pacientes, destacaban las emociones, amalgamadas con las primeras. En la mayoría de los casos, se mostraron temerosos frente a presentar o poder presentar RCV; ya que en todos los casos, el RCV se sentía como una amenaza, como una patología que ponía su vida en peligro. Estos miedos, están en consonancia con los mostrados en otros estudios¹¹. El paciente que estaba más tranquilo corresponde con uno de los que mejor informados estaba sobre el RCV. La manera de afrontar ese miedo fue pidiendo información para conocer qué pasa y cómo se puede solucionar. En este sentido, los profesionales debemos indagar en la procedencia de ese miedo, en la cultura y en las creencias del paciente, ya que la comprensión de los riesgos y la forma en que son percibidos es un paso crucial para afrontarlos.

En estudios previos se muestra la relación entre la información sobre RCV y la reducción de los FR en pacientes con RCV¹². Este hallazgo aparece también reflejado en el presente trabajo. En este contexto, es por tanto crucial contar con la voz de los pacientes, para conocer su comprensión sobre su estado de salud y sobre el tratamiento que recibe. En base a ello, puede adaptarse la información y recursos, para que sean lo más adecuados y promuevan un refuerzo contundente de la capacidad del paciente en la gestión de su condición de salud con RCV.

En cuanto a las medidas higiénico-dietéticas, los participantes consideran que la alimentación y la actividad física son pilares en el tratamiento/prevencción del RCV, se sienten receptivos y responsables del proceso terapéutico a este nivel. En consonancia con los resultados de las entrevistas en profundidad, todos indicaron seguir dietas equilibradas y realizar ejercicio de una u otra forma. Estos datos son similares a los recogidos en la última Encuesta Nacional de Salud¹³.

La promoción de la salud es una de las funciones claves de los profesionales sanitarios³. Sin embargo, lograr que los pacientes modifiquen conductas relacionadas con el RCV (como alimentación, actividad física, etc.) es una tarea realmente ardua para los profesionales^{14,15}. En los pacientes entrevistados se hallaron claras muestras de la complejidad sociocultural asociada a estas modificaciones: "tomar unos vinos me da vida". Por ello, el abordaje no puede sino contemplar e integrarse con dicha complejidad. Recetas únicas y universales, tienen baja garantía de efectividad asistencial.

La modificación de hábitos implica un reto más allá de lo que pudiera ser la incorporación de una conducta o la eliminación de otra, ya que influyen aspectos como las circunstancias económicas, las experiencias previas, el aprendizaje, las actitudes o la motivación de los pacientes. Finalmente, otro elemento clave es que los pacientes se consideren susceptibles o no a sufrir complicaciones debidas al RCV. Hay estudios que defienden que el cambio de conducta es realmente difícil si no se da tal percepción del riesgo propio¹⁶. Por todo ello, se demuestra, una vez más, que en la gestión del RCV hay factores sociales y culturales, imbricados con aspectos emocionales que no se pueden aludir en las prácticas asistenciales^{17,18}.

A pesar de la evidencia de los beneficios de los hábitos saludables, muchas personas no inician un cambio, o les cuesta permanecer en éste¹⁵. La resistencia al cambio es uno de los

principales obstáculos para afrontar determinados riesgos para la salud. Por ello se deben tener en cuenta en la práctica clínica las dimensiones socioculturales y emocionales, creencias y sentimientos, al abordar estas cuestiones ya que no solo condicionan las prácticas habituales de las personas, sino que son determinantes en los resultados de salud que se necesitan para evitar eventos cardiovasculares a largo plazo.

En este estudio los participantes consideran que la combinación de ambas medidas lleva al éxito del tratamiento, lo cual contradice la hipótesis inicial de este trabajo en cuanto a que solamente la "efectividad atribuida a la medicación" podría estar condicionando la gestión de la enfermedad por parte de los pacientes, y por tanto contribuir a disminuir hábitos saludables. Esto contradice también los resultados de otros estudios^{15,18} que concluían que los pacientes concedían mayor importancia a la toma de medicamentos respecto a otras medidas terapéuticas.

Los resultados más relevantes hacen énfasis en la actitud predispuesta y receptiva de los participantes tanto a los hábitos saludables, como a adaptar su vida a tomar tratamientos farmacológicos, a pesar de la dificultad del proceso. Destaca la creencia en la efectividad y complementariedad de ambas medidas, y la satisfacción con los resultados que consigo con ello.

En el presente estudio, las creencias de los pacientes se alinearon con las recomendaciones actuales sobre prevención y tratamiento de las ECV³. Los pacientes confían en el sistema experto, intentan adherirse a las recomendaciones, aunque algunos reconocen la dificultad y complejidad de la cuestión, relacionada con la dimensión cultural, social y, por ende, emocional y económica. Por lo que respecta a la seguridad atribuida a la medicación, se observó una mayor preocupación por sufrir eventos adversos por medicamentos; argumento coincidente con el estudio de López-Amador¹⁵. En cambio, las modificaciones de los estilos de vida las perciben siempre como medidas seguras.

Al analizar la procedencia de sus creencias en salud, la mayoría de los entrevistados manifestaron tener como fuente de información a los profesionales sanitarios. Esto denota confianza y cercanía hacia ellos. Sin embargo, este hecho entra en cierta contradicción, pues algunos pacientes comentaron no haber recibido información suficiente acerca del RCV. Muchos pacientes relataron no haber recibido explicaciones acerca de cómo los hábitos saludables pueden prevenir o mejorar su condición clínica. Es decir que, en la práctica clínica, no se transmite la importancia de las medidas higiénico-dietéticas. Estas circunstancias de desinformación a los pacientes coinciden y refuerzan lo hallado al respecto en el estudio (Des)control diabético⁶. Entra en conflicto lo que los pacientes sienten –confianza-, y esperan –información adecuada–, con lo que sucede –poco tiempo dedicado a informar adecuadamente a los pacientes–. En este punto aparece el disconfort ante la falta de información recibida, como aparece indicado también por otros autores¹⁹.

CONCLUSIONES

Los pacientes del presente estudio consideran que la combinación de las medidas higiénico-dietéticas junto con la medicación es lo que lleva al éxito del tratamiento. Manifiestan creencias favorables hacia la efectividad de los tratamientos y las medidas higiénico-dietéticas. Presentan preocupación por eventos adversos ocasionados por medicamentos y atribuyen total seguridad a las medidas higiénico-dietéticas.

Los pacientes entrevistados confían en el sistema experto y se muestran predispuestos a los cambios de hábitos, si bien exponen dificultades emocionales y socioculturales.

Es necesario tener en cuenta las creencias y experiencias de los pacientes respecto a sus condiciones de salud y sus tratamientos, para poder responder adecuadamente a sus dificultades, necesidades y garantizar el mejor resultado de sus tratamientos.

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

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. The top 10 causes of death; WHO; 2021 [Citado el 07/07/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Brotos C, Alemán JJ, Banegas JR, Fondón C, Lobos-Bejarano JM, Martín E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2018. Aten Primaria 2018;50(Supl 1):4-28.
- Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotos C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2016 [Citado el 29/05/2017]. Disponible en: <https://www.revescardiol.org/es-guia-esc-2016-sobre-prevencion-articulo-S0300893216304146>.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer P, Pyorala K, Reiner Z, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:530-40. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283383f30.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2016;23:636-48. doi: 10.1177/2047487315569401.
- Pibernat Mir, L. (Des)control diabético: Controversias en las prácticas terapéuticas de la DM2 [tesis de máster]. Tarragona: Universitat Rovira i Virgili; 2012.
- Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R, Weinman J. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. Int J Clin Health Psychol. 2007;7:767-779.
- Hagger, M. y Orbell, S. (2003). A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. Psychology and Health. 2003;18:141-184.
- Arrivillaga M, Salazar I, Gómez I. Prácticas, creencias y factores del contexto relacionados con estilos de vida de jóvenes y adultos. Documento de trabajo. Cali: Pontificia Universidad Javeriana. 2002.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice: The clinician's guide. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Blanca JJ, Blanco AM, Luque M, Ramírez MA. Experiencias, percepciones y necesidades en la UCI: revisión sistemática de estudios cualitativos. Enfermería global 2008;12:1-14.
- Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:389-96.
- ENSE Encuesta Nacional de Salud España 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid. 2018 [Citado el 10/11/2018]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf.
- Quillas RK, Vásquez C, Cuba MS. Promoción de cambios de comportamiento hacia estilos de vida saludable en la consulta ambulatoria. Acta Med Peru. 2017;34(2):125-31.
- López-Amador KH, Ocampo-Barrio P. Creencias sobre su enfermedad, hábitos de alimentación, actividad física y tratamiento en un grupo de diabéticos mexicanos. Archivos en medicina Familiar, 2007;9:80-86. [Citado el 10/11/2018]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50711454003>.
- Jiménez ML, Orkaizaguirre A, Biembela MT. Estilo de vida y percepción de los cuidados en pacientes crónicos: hipertensos y diabéticos. Index Enferm. 2015;24(4):217-221.
- Martín LA. Adherencia al tratamiento en hipertensos de áreas de salud del nivel primario. 2003-2007 [tesis doctoral]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Escuela Nacional de Salud Pública; 2009.
- Pérez E, Sóler Y, Morales L. Adherencia terapéutica y creencias sobre su salud en pacientes hipertensos. MEDISAN 2016;20(1):4.
- Ramalho-de Oliveira D, Shoemaker S, Ekstrand M, Alves M. Preventing and resolving drug therapy problems by understanding patients' medication experiences. J Am Pharm Assoc. 2012;52:71-80. doi: 10.1331/JAPhA.2012. 10239.



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

Descentralización de la elaboración de los tratamientos antineoplásicos. Optimización de los recursos

DEL ROSARIO GARCÍA B¹, GARCÍA GIL S¹, NAZCO CASARIEGO GJ¹, ORAMAS RODRÍGUEZ J³, GUTIÉRREZ NICOLÁS F^{1,2}

1 Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna. Tenerife (España)

2 Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna. Tenerife (España)

3 Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San Cristóbal de La Laguna. Tenerife (España)

Fecha de recepción: 21/12/2021 - Fecha de aceptación: 10/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300009>

RESUMEN

Objetivos: La metodología "Six Sigma" se basa en el análisis de los flujos de trabajo e identificación de los puntos de mejoras con el fin de lograr una máxima eficiencia en los procesos, tanto industriales como sanitarios. El objetivo de este estudio es comparar la eficiencia entre un sistema "clásico" de elaboración de quimioterapia centralizado en el Servicio de Farmacia frente a un modelo descentralizado.

Material y métodos: Estudio observacional en el que se analizó la eficiencia de los modelos de elaboración de preparaciones quimioterápicas:

1.- Modelo clásico (MC), a partir del cual se suministran las preparaciones al Hospital de Día de Hematología: las campanas de elaboración de tratamientos y el farmacéutico están presentes en el Servicio de Farmacia.

2.- Modelo descentralizado (MD): el farmacéutico y las campanas de preparación de la medicación se encuentran en Hospital de Día de Oncología.

La eficiencia de cada sistema se evaluó mediante el tiempo transcurrido desde la recepción de la orden médica hasta la administración de la quimioterapia (TAQ).

Resultados: El TAQ siguiendo el MD fue inferior que para el MC: 13,7 [5-28] minutos versus 71,0 [42-96] minutos ($p < 0,001$) con una diferencia media de 57,3 minutos/preparación. El tiempo potencialmente ahorrado con el modelo descentralizado fue de 40,3 horas/día.

Conclusiones: Con el presente trabajo hemos querido cuantificar y comparar la eficiencia de los dos modelos de elaboración de mezclas citostáticas, siendo desfavorable para el sistema clásico de centralización para la preparación de la medicación en los Servicios de Farmacia.

Palabras clave: Six Sigma, quimioterapia, tratamientos antineoplásicos, modelo centralizado, modelo descentralizado, Servicio de Farmacia, Hospital de Día.

Decentralisation of the preparation of antineoplastic treatments. Resources optimisation

SUMMARY

Aims: The "Six Sigma" methodology is based on the analysis of workflows and the identification of areas for improvement in order to achieve maximum efficiency in industrial and healthcare processes. The aim of this study is to compare the efficiency of a "classic" chemotherapy preparation system centralised in the Pharmacy Service versus a decentralised model.

Material and methods: Observational study in which the efficiency of the

models for the preparation of chemotherapy treatments was analysed:

1.- Classical model (MC), which has the treatment preparation cabinets and a pharmacist located in the Pharmacy Service, and from which the preparations are supplied to the Haematology Day Hospital.

2.- Decentralised model (MD), where both the pharmacist and the medication preparation cabinets are located in the Oncology Day Hospital.

For the evaluation of the efficiency of each system, the time elapsed from

the receipt of the medical order to the administration of chemotherapy (TAQ) was compared.

Results: The TAQ following MD was less than for MC: 13.7 [5-28] minutes versus 71.0 [42-96] minutes ($p < 0.001$) with a mean difference of 57.3 minutes/prescription. The potential time saved with the decentralised model was 40.3 hours/day.

Conclusions: The aim of this study was to quantify and compare the efficiency of the two models for the preparation of cytostatic mixtures, showing that the classical centralised system for the preparation of medication in pharmacy services is unfavourable.

Key words: Six Sigma, chemotherapy, antineoplastic treatments, centralised model, decentralised model, Pharmacy Service, Oncology Day Hospital.

INTRODUCCIÓN

La metodología “Six Sigma” es un sistema constituido por una serie de técnicas enfocadas a la mejora de la calidad y productividad de un proceso o servicio prestado¹. Básicamente, consiste en el análisis de los flujos de trabajo para identificar aquellos puntos sobre los que actuar, con el objetivo de optimizar un proceso y aumentar la eficiencia del mismo¹. Se trata de un sistema que históricamente se desarrolló para los procesos industriales aunque, recientemente, ha comenzado a aplicarse en el ámbito sanitario, y el cual pretende, fundamentalmente, reducir los tiempos de los procesos y entre los mismos, a la vez que busca optimizar los recursos disponibles, disminuir la variabilidad y los errores relacionados con la medicación, mejorar la eficiencia, la efectividad y la seguridad de los procesos sanitarios y, potencialmente, la satisfacción del paciente con la atención sanitaria recibida².

Ante estas circunstancias y frente al hecho de que en nuestro hospital disponemos de dos sistemas diferentes para la elaboración de la quimioterapia, uno “clásico” centralizado en el Servicio de Farmacia que elabora las mezclas endovenosas para el Hospital de Día de Hematología (HDH), y otro descentralizado y situado en el Hospital de Día de Oncología (HDO), donde estas mezclas son preparadas en el propio HDO, decidimos analizar qué modelo resultaba ser más eficiente, en relación al tiempo necesario para que una vez el tratamiento antineoplásico sea prescrito, se administre al paciente.

El objetivo del presente estudio ha consistido en analizar la eficiencia, cuantificada en tiempo, entre un sistema para la preparación de la quimioterapia endovenosa centralizado en el Servicio de Farmacia frente a un modelo descentralizado, con dicha elaboración en el HDO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional en el que, durante 5 días, se analizó el tiempo transcurrido desde la prescripción para la administración del tratamiento quimioterápico endovenoso hasta la administración del mismo en dos modelos de elaboración diferentes.

Los dos modelos que fueron comparados se detallan a continuación:

1.- Modelo clásico (MC), en el que se dispone de una campana de flujo laminar vertical y de un fármaco localizado en el Servicio de Farmacia, y a partir del cual se suministran las preparaciones al HDH.

2.- Modelo descentralizado (MD), donde tanto el fármaco como la campana de flujo laminar para la elaboración de las mezclas de quimioterapia se encuentran en el HDO.

VARIABLES REGISTRADAS

Se registró el tiempo transcurrido desde la prescripción del tratamiento hasta la administración de quimioterapia (TAQ), que se definió como el tiempo transcurrido desde que el fármaco recibe la orden médica de administración hasta que la terapia endovenosa se encuentra disponible en los Hospitales de Día correspondientes para su infusión al paciente.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico de tipo t de Student para las comparaciones entre los TAQ medios de los modelos clásico y descentralizado mediante el uso del software IBM SPSS Statistics v. 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El modelo de descentralización de la elaboración de mezclas para el HDO forma parte de la logística habitual del hospital, autorizado por la dirección de gerencia del mismo.

Los registros de las variables incluidas no contenían datos de identificación de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron registradas un total de 293 prescripciones de tratamientos antineoplásicos: el 68% para el HDO y el 32% para el HDH. La media diaria de tratamientos fue de 42,2 para HDO y 14,5 para HDH.

El TAQ siguiendo el MC fue significativamente superior que para el MD (figura 1): 71,0 [42-96] minutos frente 13,7 [5-28] minutos ($p < 0,001$), con una diferencia media de 57,3 minutos por preparación de tratamiento endovenoso antineoplásico.

Se estimó que el tiempo potencialmente ahorrado con el MD fue de 2.418,3 minutos (40,3 horas) al día.

DISCUSIÓN

Es frecuente encontrarnos con rutinas de trabajo establecidas cuya eficiencia nunca se ha analizado, y que llegan a transformarse en modelos de referencia que se van copiando y heredando sin que se evalúe si su logística puede ser mejorable. Uno de los objetivos de la metodología “Six Sigma” es, mediante el análisis de los flujos de trabajo, evitar que esta tendencia se establezca y promover la mejora de los puntos cruciales que permitan optimizar la eficiencia de dicho proceso. Este tipo de análisis, inicialmente originado para los procesos industriales, se ha implementado con notable éxito en el ámbito sanitario²⁻⁶. De hecho, diversos estudios han mostrado como su aplicación permite reducir errores relacionados con la medicación y mejorar el tiempo requerido para resolverlos^{2,3}.

Tal y como mostraron Young JQ, *et al.* (2009) en su trabajo sobre la influencia de la metodología “Six Sigma” en las clínicas psiquiátricas, la implementación de la misma consiguió disminuir los tiempos necesarios para el traslado de pacientes entre diferentes sistemas asistenciales (reducción del 87%; $p < 0,0001$) y para la gestión de las citas (reducción del 31,2%; $p < 0,0001$)⁴. Pero no solo se ha comprobado sus beneficios en la calidad de la asistencia sanitaria, sino que también, ha sido de utilidad para minimizar el impacto económico de diversas estrategias terapéuticas y de los diferentes procesos de seguimiento farmacoterapéutico^{2,5,6}.

El poder acceder a una atención sanitaria en tiempo y forma es una de las competencias prioritarias dentro del ámbito sanitario, y por tanto, debería ser un requisito esencial que cumplir para garantizar la calidad asistencial. Sin embargo, aparte de la situación suscitada por la pandemia mundial del COVID-19, actualmente nos encontramos ante un aumento casi exponencial de la carga asistencial derivada de la creciente incidencia de todos los procesos neoplásicos, lo que hace peligrar la sostenibilidad del sistema y la accesibilidad a una adecuada atención sanitaria⁷. Ante esta problemática, la metodología “Six Sigma” se presenta como una oportunidad en la búsqueda de soluciones que mejoren la productividad y uso eficiente de los recursos disponibles.

De tal forma que, dada la importancia de reducir las demoras entre la recepción de la prescripción del tratamiento quimioterápico y su administración en los hospitales de día, especialmente en el momento actual de pandemia en el que se intenta minimizar el tiempo de permanencia de los pacientes en el hospital, quisimos evaluar la eficiencia entre el sistema centralizado en el Servicio de Farmacia y el modelo descentralizado para la elaboración de los tratamientos antineoplásicos.

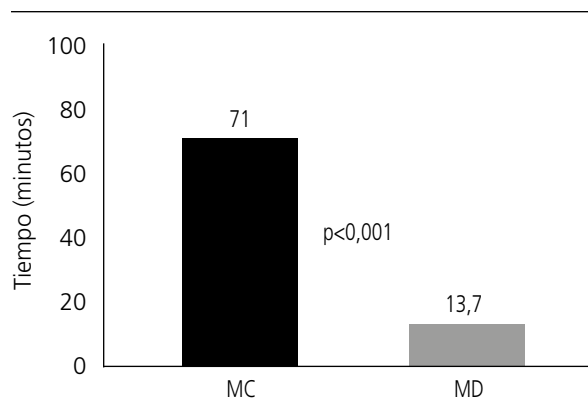
Clásicamente, desde los Servicios de Farmacia, hemos considerado que el mejor sistema para la preparación de la medicación antineoplásica es con una centralización en el propio servicio, siendo ésta la tendencia que se ha establecido como correcta. Varios estudios han reportado el beneficio de que sea el propio farmacéutico el que supervise el proceso de acondicionamiento de las mezclas quimioterápicas para garantizar así su estabilidad, condiciones de conservación y de elaboración⁸. Por otra parte, con la centralización de estos tratamientos se pretende reducir el riesgo de exposición del personal elaborador y de la contaminación ambiental, a la vez que se busca minimizar los costes mediante la optimización de los recursos materiales⁸.

Sin embargo, en nuestro centro, por circunstancias particulares del pasado, se dispuso de dos instalaciones para la preparación de los tratamientos antineoplásicos: una presente en el Servicio de Farmacia en la cual se elaboran las mezclas para el HDH, y otra descentralizada y ubicada en el HDO, a partir de la cual se obtienen los tratamientos endovenosos prescritos por el Servicio de Oncología. En este último caso, las principales limitaciones vinculadas a un sistema descentralizado se lograron superar mediante la ubicación de un farmacéutico y de una cabina de flujo laminar vertical en el propio Hospital de Día, por lo que, de esta forma, se seguía garantizando tanto la trazabilidad como la calidad del proceso de elaboración de la medicación citostática fuera del Servicio de Farmacia. Por otro lado, la descentralización del proceso permitió establecer un circuito logístico sustancialmente más corto que el del modelo centralizado, ya que tanto el farmacéutico encargado de la validación del tratamiento como la cámara para la elaboración de mezclas y el paciente, se encuentran en el mismo recinto, sin que sea necesaria una etapa adicional de traslado de la medicación quimioterápica de un servicio a otro, como ocurre con el sistema clásico centralizado.

Con este trabajo hemos podido cuantificar la eficiencia de los dos modelos de preparación, siendo favorable para el sistema de elaboración de la medicación descentralizado de los Servicios de Farmacia. Este modelo supone una reducción del 80,7% del tiempo hasta la administración de la quimioterapia ($p < 0,001$), lo que significa un ahorro potencial diario de aproximadamente 40 horas en función del número de preparaciones que se elaboraron en el HDO.

Aunque creemos que la aplicabilidad de esta medida organizativa es, *a priori*, asequible y sencilla, las posibles limitaciones de implementar este sistema residen en la necesidad

Figura 1. Representación del tiempo medio hasta la administración de quimioterapia (TAQ) para el modelo clásico (MC) y el modelo descentralizado (MD)



de un aporte inicial de recursos económicos, además de un espacio disponible en el Hospital de Día que pueda ser utilizado para dicha descentralización.

En conclusión, con este estudio hemos logrado demostrar como un sistema de elaboración de mezclas quimioterápicas descentralizado del Servicio de Farmacia, es una estrategia que logra vencer los problemas estructurales y logísticos del modelo clásico centralizado, resultado ser más eficiente.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Linderman K, Shroeder R, Zaheer S, et al. A Six Sigma: A Goal theoretic Perspective. *Journal of Opns Management*. 2003;21(2):193-293. DOI: 10.1016/s0272-6963(02)00087-6.
- Font Noguera I, Fernández Megía MJ, Ferrer Riquelme AJ, et al. Mejora del proceso farmacoterapéutico del paciente hospitalizado mediante la metodología Lean Seis Sigma. *Rev Calid Asist*. 2013;28(6):370-380. DOI: 10.1016/j.calid.2013.04.003.
- Furman C, Caplan R. Applying the Toyota Production System: Using a patient safety alert system to reduce error. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007;33:376-86. DOI: 10.1016/s1553-7250(07)33043-2.
- Young JQ, Wachter RM. Applying Toyota production system principles to a Psychiatric Hospital: Making transfers safer and more timely. *Jt Comm Qual Patient Saf*. 2009;35:439-49. DOI: 10.1016/s1553-7250(09)35061-8.
- Van den Heuvel J, Does RJMM, Bogers AJJCM, Berg M. Implementing Six Sigma in The Netherlands. *Jt Comm Qual Patient Saf*. 2006;32:393-9. DOI: 10.1016/s1553-7250(06)32051-x.
- Biffi WL, Beno W, Goodman P, Bahia A, Sabel A, Snow K, et al. Learning the process of venous thromboembolism prophylaxis. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2011;37:99-109. DOI: 10.1016/s1553-7250(11)37012-2.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- Ramos Linares S, Merino Alonso J, et al. Reutilización de citostáticos en una unidad centralizada de mezclas. *Farm Hosp*. 2011;35(2):70-74. DOI: 10.1016/j.farma.2009.12.012.



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

Red de intercambio de medicamentos de alto coste entre hospitales de Castilla La Mancha

PROY VEGA B¹, GÓMEZ LLUCH MT², NOTARIO DONGIL C¹, ALAÑÓN PARDO MM¹, MARCOS DE LA TORRE A¹, ANDRÉS NAVARRO N¹

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

2 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 11/12/2021 - Fecha de aceptación: 10/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300010>

RESUMEN

Existen fármacos de alto impacto presupuestario utilizados habitualmente en un número limitado de pacientes. La suspensión de este tipo de tratamientos puede hacer que el hospital disponga de un stock inmovilizado sin posibilidad de uso. El establecimiento de una red de intercambios para compartir recursos entre varios centros, puede ser una estrategia de ahorro con un importante impacto económico, de tal manera que fármacos que no tengan utilidad en un centro puedan ser usados en otro en el que haya tratamientos activos. En este sentido, la tecnología juega un papel crucial en la optimización de recursos, permitiendo la interconexión entre centros y profesionales, facilitando estrategias de ahorro con gran impacto económico en sanidad.

En este trabajo se describe la creación e implantación de una web de intercambio de medicación de alto coste de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la red sanitaria de la Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha.

La web Farmatruque[®] está disponible desde noviembre de 2020. La red la componen diecisiete centros hospitalarios registrados, dos de los cuales pertenecen a la red sanitaria privada. Doce hospitales están realizando intercambios de medicamentos. Desde su creación, se han ahorrado 266.782 €. Previamente a la web, los Servicios de Farmacia Hospitalaria venían realizando estos intercambios mediante listas de mails.

El importe total ahorrado al sistema regional de salud asciende actualmente a 490.967 € desde el inicio del proyecto.

Palabras clave: **Optimización de recursos, red de intercambios, alto impacto económico.**

High-cost medication exchange network between hospitals of Castilla La Mancha

SUMMARY

There are drugs with a high budgetary impact that are commonly used in a limited number of patients. Suspensions of this type of treatment can make the hospital have an immobilized stock without the possibility of use. Establishing of a network of exchanges to share resources between various centers can be a savings strategy with a significant economic impact, in such a way that drugs that are not useful in one center

can be used in another where there are active treatments. In this sense, technology plays a crucial role in optimizing resources, allowing the interconnection between centers and professionals, facilitating savings strategies impactful in Health economic.

This paper describes the creation and implementation of a high cost medication exchange website between Hospital Pharmacy Services of the health network of the region of Castilla La Mancha.

Farmatruque[®] website has been available since November 2020. The network is made up of seventeen hospitals signed, two of them belong to the private healthcare network. Twelve hospitals are operating drug exchanges. Since its creation, €266,782 has been saved. Prior to the web, the Hospitalary Pharmacy Services had been carrying out these exchanges through mailing lists.

The total amount saved to the regional health system currently amounts to €490,967 since the beginning of the project.

Key words: **Resource optimization, exchange network, high economic impact.**

INTRODUCCIÓN

Según el informe de resultados del Sistema de Cuentas de Salud (SCS) 2019¹, elaborado por el Ministerio de Sanidad, el gasto del sistema sanitario español ascendió en 2019 a un total de 115.458 millones de euros, lo que representa un 9,3% del Producto Interior Bruto (PIB) y un incremento de un 5% respecto al año 2018. De este importe, el 15,7% fue destinado a farmacia.

El uso de terapias de alto impacto en la salud^{2,3}, se ha identificado como uno de los mayores retos a los que se enfrentan los servicios de salud en el mundo. Estas terapias son utilizadas habitualmente en un número limitado de pacientes; y la suspensión de este tipo de tratamientos puede hacer que un hospital disponga de un stock inmovilizado sin posibilidad de uso, que puede acabar caducando en muchas ocasiones.

Por todo ello, cualquier estrategia que favorezca el ahorro al sistema, supone un aporte positivo en lo que se refiere al mantenimiento de la sostenibilidad financiera del Sistema Nacional de Salud (SNS).

La implantación de una plataforma web sanitaria accesible para farmacéuticos hospitalarios de Castilla La Mancha (CLM), Comunidad Autónoma (CCAA) de España, ha permitido una red de intercambios de recursos, de forma que fármacos que no tengan utilidad en un centro puedan ser usados en otro con tratamientos activos. Esta estrategia de ahorro con importante impacto económico, permite que se eviten nuevas compras de medicamentos de los que se dispone stock que no está siendo utilizado en otros centros de la misma red sanitaria.

DISEÑO E IMPLANTACIÓN DEL PROYECTO

El proyecto de intercambio de medicamentos de alto coste fue ideado en diciembre de 2016. Inicialmente, los farmacéuticos hospitalarios de los diferentes hospitales del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM), contactaban entre sí mediante listas de correo, donde exponían los fármacos disponibles para su intercambio. El proyecto quedó frenado durante la segunda mitad de 2017, por causas ajenas a él, y volvió a retomarse a principios de 2018. Desde entonces ha tenido continuidad, salvando el año 2020, en el que disminuyó notablemente la actividad debido a los estragos que supuso a todos los niveles la pandemia por Covid-19.

En sus inicios, el proyecto constaba de una fase preweb (diciembre 2016 – octubre 2020), donde se trabajó mediante los citados correos electrónicos. En ellos, se reflejaban los medicamentos de alto coste disponibles en cada centro, y ofertados para su utilización en cualquier otro hospital que tuviese algún paciente candidato a tratarse con ellos.

Desde noviembre de 2020 (fase WEB), se encuentra disponible la plataforma web Farmatrueque^{®4}, de financiación privada y acceso restringido, desde la que operan quince hospitales del SESCAM y dos hospitales de la red sanitaria privada de CLM.

RESULTADOS

Durante la fase preWEB (diciembre 2016 - octubre 2020), nuestro centro estuvo involucrado en 52 intercambios con 7 hospitales del SESCAM (correspondientes a 11.381 unidades de 71 medicamentos diferentes) lo cual supuso un ahorro de 224.184 €.

Desde la creación de Farmatrueque[®], un total de 17 hospitales (2 de ellos pertenecientes a la red sanitaria privada) se han registrado en la web, y 12 hospitales la están utilizando actualmente. Durante su primer año de uso (hasta octubre 2021), se registraron 77 intercambios, correspondientes a 6.251 unidades de 86 medicamentos diferentes, por un importe total de 266.782 €.

La cantidad total (fase preWEB + WEB) ahorrada al sistema regional de salud asciende a 490.967 € desde el inicio del proyecto. En la figura 1 se refleja claramente la tendencia al alza de la utilización de este sistema de intercambios, y más notoriamente desde la puesta en marcha de la plataforma web. La evolución del ahorro supuesto al sistema sanitario de CLM durante el primer año de funcionamiento de la web se muestra en la figura 2.

La distribución del total de fármacos intercambiados (en ambas fases) corresponde a: 32,11% quimioterápicos, 17,43% antirretrovirales, 11,93% antihipertensivos pulmonares, 9,63% otros, 8,72% biológicos, 4,59% inmunosupresores, 3,21% fármacos para la esclerosis múltiple, 3,21% antianémicos, 2,75% antihepatitis C, 2,75% antibióticos, 1,83% fármacos para la fibrosis pulmonar idiopática y 1,83% tratamientos de fertilidad.

Figura 1. Importe ahorrado desde el inicio del proyecto (Fase Preweb + web)

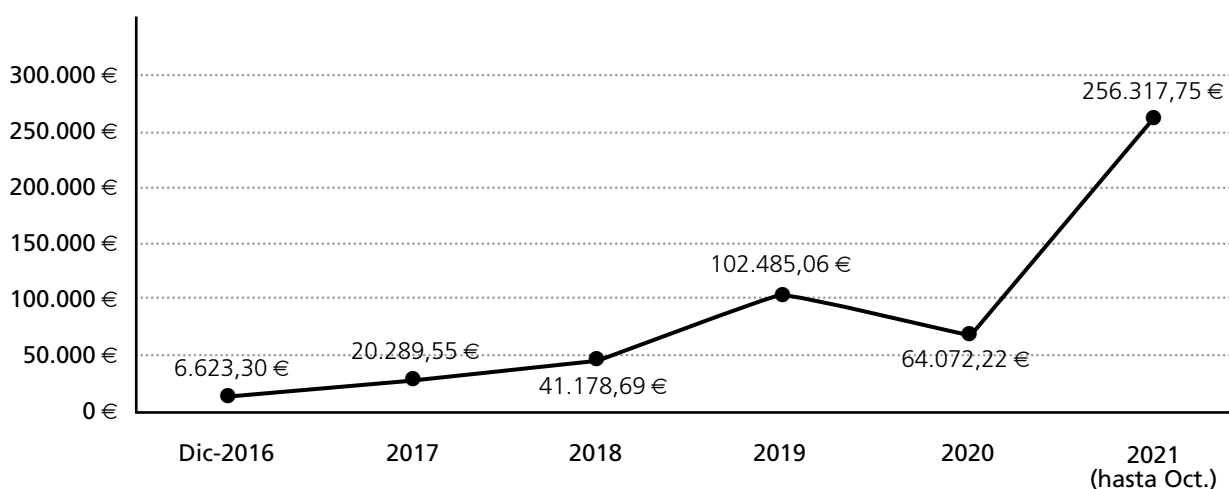
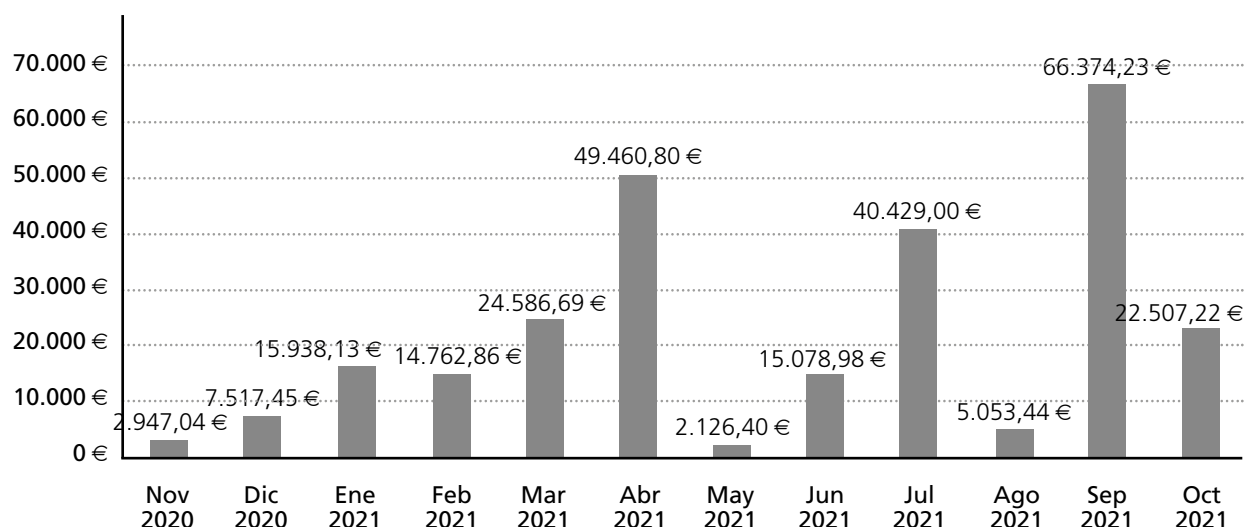


Figura 2. Importe intercambiado en el primer año de funcionamiento de la web

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El gasto farmacéutico global en España supone una importante parte del gasto sanitario público^{5,6}. Es por ello por lo que el farmacéutico hospitalario tiene una implicación clave en la optimización de recursos. La tecnología actual puede facilitar este cometido, permitiendo la interconexión entre centros y profesionales^{7,8}.

Farmatruque® permite una red de intercambio de medicamentos de alto impacto presupuestario entre hospitales, de tal manera que fármacos que no tengan utilidad en un centro puedan ser usados en otro. Ello supone una estrategia de ahorro con importante impacto económico. Se trata de la primera red de intercambio de medicación entre centros hospitalarios de una CCAA, con el objetivo de la optimización de recursos.

Entre las limitaciones encontradas se incluyen que el programa informático de gestión utilizado por los hospitales del SESCAM, no permite saldar préstamos de medicamentos diferentes entre sí (esto es, el centro que recibe un medicamento, debe devolver el mismo medicamento). Otra es que, en la fase preWEB sólo se tiene registros de los intercambios en los que estaba involucrado nuestro centro, y no disponemos de la información relativa a lo que intercambiasen otros centros entre sí. La última limitación gira en torno a no disponer de un concurso público de transporte entre hospitales para toda CLM, así que cada hospital dispone de una tarifa diferente acordada con empresas de transporte para desarrollar actividades de este tipo. Estas limitaciones son motivo de mejoras a medio y largo plazo.

El apoyo de iniciativas como ésta por parte de las administraciones sanitarias, serviría para publicitarlas e impulsarlas y poder obtener beneficios probablemente a mayor escala.

Este proyecto es extensible a otras regiones del país, a otros ámbitos como es el de los productos sanitarios, e incluso a la red privada (como ya viene iniciándose).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Subdirección General de Cartera de Servicios del SNS y Fondos de Compensación de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia del Ministerio de Sanidad Sistema de Cuentas de Salud 2019. Junio 2021. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SCSprincipalesResultados.pdf> (Acceso: 10/11/2021).
2. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2004;7:88-9.
3. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2017. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis> (Acceso: 10/11/2021).
4. FARMATRUQUE®. Intercambio de medicamentos entre hospitales. Disponible en: https://www.farmatruque.com/intranet/acceso_area2.asp.
5. European Commission (2019b), Joint Report on Health Care and Long-Term Care Systems & Fiscal Sustainability. Institutional Paper 105. June 2019. Brussels.
6. Gasto hospitalario del Sistema Nacional de Salud: Farmacia e inversión en bienes de equipos. Octubre 2020. Disponible en: <https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/SANIDAD/PDF-WEB-Gasto-hospitalario-del-SNS.pdf> (Acceso: 10/11/2021).
7. REDETS. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. 2019. Disponible en: <https://redets.msbs.gob.es/conocenos/quienesSomos/home.htm> (Acceso: 10/11/2021).
8. United4Health. Telehealth in practice – care delivery models from 14 regions in Europe, Glasgow. 2016. Disponible en: <https://www.yumpu.com/en/document/read/55524766/telehealth-in-practice> (Acceso: 17/11/2021).



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

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



Atezolizumab in advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: experience in real clinical practice

GARCÍA BASAS L¹, SÁNCHEZ CUERVO M¹, PÉREZ ANCHORDOQUI D², ALONSO GORDOA T³, ÁLVAREZ DÍAZ A¹

1 Pharmacy Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (Spain)

2 Pharmacy Department. MD Anderson Cancer Center. Madrid (Spain)

3 Oncology Department. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (Spain)

Fecha de recepción: 19/11/2021 - Fecha de aceptación: 14/12/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300011>

SUMMARY

Introduction: Clinical trial results with new cancer therapies often differ from the results observed in daily practice. Atezolizumab showed durable responses and a favorable safety profile for patients with advanced urothelial carcinoma refractory to platinum-based chemotherapy in the IMvigor211 trial. This study was conducted to compare patients treated in real clinical practice and IMvigor211 trial regarding baseline characteristics, effectiveness and safety.

Material and methods: Retrospective, observational study of data collection in a tertiary hospital. Patients receiving atezolizumab between January 10, 2018, and March 5, 2020, were included. Primary endpoints were progression free survival, overall survival and the number of discontinuations due to adverse events.

Results: Twenty-nine patients were studied with a median

follow up of 5.1 months (range 0-21.6). Median age was 75 years in our cohort and 67 years in the IMvigor211 trial. The median progression free survival was 2.7 months (95%CI 1.9-3.5) versus 2.1 months (95%CI 2.1-2.2) in the IMvigor211. The median overall survival was 5.1 months (95% CI 1.9-8.3) versus 8.6 months (95%CI 7.8-9.6) in the IMvigor211. There was a 13.8% of treatment withdrawals due to immune related toxicity compared to 3.5% of patients who discontinued treatment due to the same cause in IMvigor211.

Conclusion: Patients treated in real clinical practice have less favorable baseline characteristics than patients in the IMvigor211 trial. Results in real clinical practice are similar to those of the clinical trial. Further studies with a longer median follow up and a more significant number of patients would be warranted to confirm these hypotheses.

Key words: Real clinical practice, effectiveness, safety, atezolizumab, urothelial carcinoma, genitourinary oncology.

Atezolizumab en carcinoma urotelial avanzado o metastásico tras quimioterapia a base de platino: experiencia en la práctica clínica real

RESUMEN

Introducción: Los resultados de los ensayos clínicos a menudo difieren de la práctica real. Atezolizumab mostró un perfil de eficacia y seguridad favorable en pacientes con carcinoma urotelial avanzado en recaída tras quimioterapia basada en platino en el ensayo IMvigor211. Este estudio compara las características basales de los pacientes tratados con atezolizumab en la práctica clínica real y en el ensayo IMvigor211 y también su eficacia y seguridad.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital terciario. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron atezolizumab entre el 10 de enero de 2018 y el 5 de marzo de 2020. Se evaluó la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y el número de discontinuaciones por efectos adversos.

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes, con un seguimiento de 5,1 meses (rango 0-21,6). La mediana de edad fue 75 años frente a los 67 años de los pacien-

tes del ensayo IMvigor211. La supervivencia libre de progresión fue 2,7 meses (IC95% 1,9-3,5) frente a 2,1 meses (IC95% 2,1-2,2) en el IMvigor211. La supervivencia global fue 5,1 meses (IC95% 1,9-8,3) frente a 8,6 meses (IC95% 7,8-9,6) en el IMvigor211. Hubo un 13,8% de interrupciones por toxicidad frente al 3,5% de pacientes que discontinuaron el tratamiento en el ensayo IMvigor211. **Conclusión:** En la práctica clínica real, los pacientes tienen peor estado basal que los del ensayo IMvigor211. Los resultados en la práctica real son similares a los del ensayo clínico. Se necesitan estudios con un mayor seguimiento y número de pacientes para confirmar estas hipótesis.

Palabras clave: Práctica clínica real, eficacia, seguridad, atezolizumab, carcinoma urotelial, oncología genitourinaria.

INTRODUCTION

Clinical trial results with new cancer therapies often differ substantially from the results observed in daily practice. Many factors can influence the outcomes of patients receiving identical interventions in clinical trials and clinical practice¹. These factors include the strict inclusion and exclusion criteria, which usually limit the investigational drug use for patients in a better clinical situation than usual². For most of the new drugs in oncology, this possible uncertainty between clinical trials and the results of actual clinical practice has not been accurately quantified yet, despite its importance and potential impact on the clinical choice³.

Bladder cancer is the second most common urological tumor in Spain after prostate cancer. It is estimated that in 2020, 22,350 new cases of bladder cancer will have been diagnosed in our country, 18,071 of them in men, placing bladder cancer as one of the four most frequently diagnosed tumors in Spain during that year⁴. The most common histology in bladder cancer is urothelial carcinoma or transitional cell carcinoma⁵.

Transurethral resection followed by Bacille Calmette Guerin (BCG) instillations or mitomycin C is the standard of care in non-muscle invasive disease, while in muscle invasive disease, it is radical cystectomy together with extended lymphadenectomy, associated with perioperative chemotherapy. Despite cystectomy, approximately 50% of patients with muscle invasive disease will relapse⁶. Platinum based chemotherapy is the standard of care in previously untreated patients with advanced or metastatic carcinoma and is associated with an overall survival (OS) of approximately 9-15 months^{7,8}. In those patients unfit for cisplatin, carboplatin can be used instead, although carboplatin appears to achieve poorer response rates than cisplatin^{9,10}.

Until the appearance of immunotherapy, the only approved second line chemotherapy agent for the advanced disease was vinflunine, which has an acceptable safety profile^{11,12}. In the last years, PD-1/PD-L1 inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab and avelumab) were approved for second line after platinum-based chemotherapy. Recently, avelumab maintenance has shown improved OS compared with best supportive care alone in patients whose disease had not progressed with first line chemotherapy¹³.

Atezolizumab showed encouraging durable response rates, survival, and tolerability in the phase II non randomized, multicentre single arm study IMvigor210, cohort two, and in the randomized phase III study IMvigor211, which evaluated atezolizumab versus chemotherapy.

OS was the primary endpoint of IMvigor211. OS was tested hierarchically in prespecified populations (stratified by PD-L1 expression) followed by the intention to treat (ITT) population. Atezolizumab was not associated with significantly longer OS than chemotherapy in patients with platinum refractory metastatic urothelial carcinoma overexpressing PD-L1. However, atezolizumab was associated with a longer duration of response than chemotherapy and showed a favorable 12-month OS rate in the ITT analysis¹⁴.

The safety profile for atezolizumab in IMvigor211 was favorable compared with chemotherapy, both in patients with high PD-L1 expression as in the ITT population. Fatigue, nausea, constipation, and alopecia were more common in the chemotherapy treated group than in the experimental group. Conversely, atezolizumab treated pa-

tients experienced more treatment related pruritus and rash. Additionally, immunotherapy was associated with a lower rate of grade 3/4 adverse events (AEs) (fatigue, anemia, neutropenia, peripheral neuropathy, asthenia, febrile neutropenia, constipation, and ileus) and fewer treatment interruptions^{14,15}.

The role of immunotherapy as a first line treatment in urothelial carcinoma remains doubtful. The only results published are from only two single arm phase 2 monotherapy trials^{16,17}.

In Europe, atezolizumab is approved for platinum treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma since 2017. Subsequently, the drug received funding in Spain. Our centre uses atezolizumab since its approval within the financing conditions^{18,19}.

In this setting, this study was conducted to evaluate similarities and differences between patients treated with atezolizumab in real clinical practice and IMvigor211 trial regarding baseline characteristics, effectiveness, and safety.

The study received approval from Drug Research Ethics Committee in May 2020 (approval letter number 157-20).

MATERIAL AND METHODS

We conducted this retrospective, observational study of data collection in a tertiary hospital. Data were collected from the electronic medical records (HCIS[®]), the comprehensive drug management system of Pharmacy Service (Hospipiw[®]), and the off-label use drugs management system (pk_Usos[®]). All adult patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma who received at least one dose of atezolizumab for progression or relapse after platinum-based chemotherapy between January 10, 2018, and March 5, 2020, were included. Patients treated in clinical trial settings were excluded.

Primary endpoints were progression free survival (PFS) (time from treatment initiation to progression of disease or death according to investigator review, whichever occurred first), OS (time from treatment initiation to death from any cause), and the number of discontinuations due to AEs. Secondary endpoints were objective response rate (number of complete and partial responses), duration of response, frequency of severe AEs (classified as grade 3 or 4 based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE], from the National Cancer Institute [NCI] version 5.0), time of occurrence of an AE, frequency of dosing delays/discontinuations due to an AE and which one caused them. Progression of disease was verified by RECIST 1.1 2009 criteria.

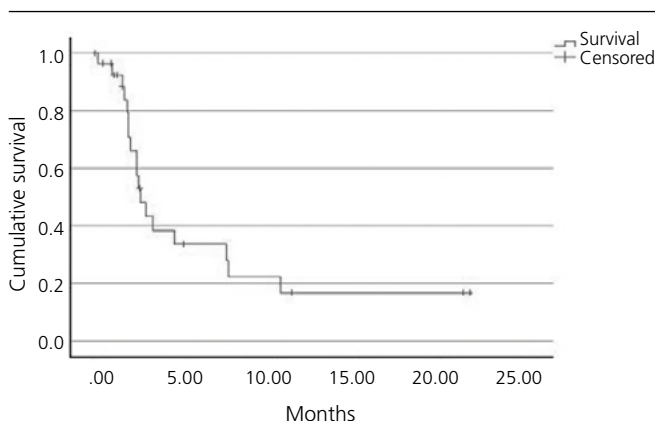
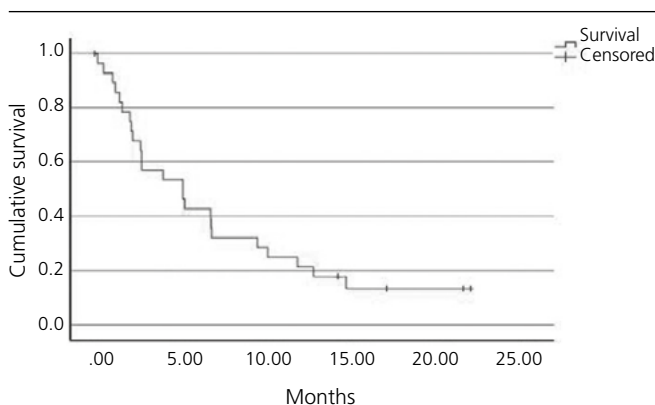
Patients were followed for safety for 30 days after the last dose (or until initiation of another anticancer therapy if earlier). The same baseline and clinical characteristics as in the IMvigor211 study population were studied. NCCN Clinical Practice Guidelines were used to determine the stage of the disease²⁰.

First line platinum chosen by the oncologist was considered of interest. This variable was not included in the IMvigor211. At the beginning of treatment, the kidney function was also studied since the IMvigor211 excluded patients with calculated creatinine clearance <30 mL/min. These patients are frequent in real clinical practice, as indicated SAUL study²¹. Creatinine clearance was collected based on the MDRD-4 IDMS equation since it is the centre's parameter provided by routine biochemistry.

Table 1. Baseline characteristics of the population in real clinical practice and the IMvigor211 study

	Real clinical practice (n=29)	IMvigor211* (n=467)
Median age in years (range)	75 (60-85)	67 (33-88)
Sex		
Female	8 (27.6%)	110 (24%)
Male	21 (72.4%)	357 (76%)
Tobacco use		
Current	5 (17.2%)	60 (12.8%)
Former	13 (44.8%)	266 (57%)
Never	10 (34.5%)	140 (30%)
Unknown	1 (3.4%)	1 (0.2%)
Primary tumour site		
Bladder	22 (75.9%)	324 (69%)
Renal pelvis	6 (20.7%)	66 (14%)
Urethra	0 (0%)	9 (2%)
Ureter	0 (0%)	60 (13%)
Other	1 (3.4%)	8 (2%)
Site of metastases		
Lymph node only	5 (17.2%)	54 (12%)
Visceral**	24 (82.8%)	361 (77%)
Liver	9 (31%)	138 (30%)
ECOG performance status		
0	3 (10.3%)	218 (47%)
1	19 (65.5%)	249 (53%)
2	6 (20.7%)	0 (0%)
3	1 (3.4%)	0 (0%)
Haemoglobin concentration <10 g/dL	7 (24.1%)	65 (14%)
Number of risk factors***		
0	3 (10.3%)	145 (31%)
1	14 (48.3%)	214 (46%)
2	9 (31.0%)	86 (18%)
3	3 (10.3%)	22 (5%)
Previous cystectomy	12 (41.4%)	199 (43%)
Time since previous chemotherapy <3 months	17 (58.6%)	160 (34%)
Number of previous systemic regimens in the metastatic setting		
0	0 (0%)	131 (28%)
1	23 (79.3%)	249 (53%)
2	2 (6.9%)	79 (17%)
≥3	4 (13.8%)	8 (2%)
First line platinum		
Cisplatin	9 (31%)	
Carboplatin	19 (65.5%)	
Both	1 (3.4%)	
GFR <30 mL/min	3 (10.3%)	

*: ITT population; **: defined as liver, lung, bone, any non-lymph node, or soft tissue metastasis; ***: refers to an ECOG performance status of 1 or more, presence of baseline liver metastases, and a hemoglobin concentration of less than 10 g/dL.

Figure 1. Kaplan-Meier analysis of progression-free survival in the study population**Figure 2. Kaplan-Meier analysis of overall survival in the study population**

The Kaplan Meier method was used to estimate PFS and OS. ITT population from de IMvigor211 was chosen for the comparative analysis since the patients in our study were not stratified according to PD-L1 expression. Kaplan Meier curves were compared graphically. A subgroup analysis based on the ECOG was performed using the log rank test. Categorical variables were defined by their absolute and relative frequencies, and their 95% confidence interval was estimated using the exact binomial method. Quantitative variables were defined by the mean and the standard deviation, in the case of fulfilling the normality assumption, and by the median and the range in the opposite case. For statistical analysis, IBM® SPSS® Statistics 21.0 software was used.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 29 patients were studied with a median follow up of 5.1 months (range 0-21.6). Comparative baseline characteristics with the IMvigor211 population are shown in table 1. The race was excluded because all the patients were Caucasian. All patients had metastatic disease at the beginning of treatment and had received at least one previous line of treatment in this setting.

Follow up of the efficacy and safety endpoints ended on December 3, 2020. The median age was 75 years (range 60-85), compared with the median age of 67 years in the IMvigor211 (range 33-88). Patients in real clinical practice had a worse baseline performance status than patients in

the clinical trial. They also had a higher number of risk factors related to survival and received more previous treatment lines for metastatic disease. The median number of doses received per patient was 3 (range 1-28). 24% of patients would have been excluded from the IMvigor211 trial due to worse performance status (ECOG >1). 65.5% received carboplatin instead of cisplatin, and 10.3% presented a creatinine clearance below 30 mL/min.

Effectiveness

The median PFS in real clinical practice was 2.7 months (95% CI 1.9-3.5) versus 2.1 months (95% CI 2.1-2.2) of PFS in the IMvigor211 (figure 1). The median OS was 5.1 months (95% CI 1.9-8.3) versus 8.6 months (95% CI 7.8-9.6) in the IMvigor211 (figure 2). Kaplan Meier curves of OS of the study population and ITT population from IMvigor211 were compared graphically (both versus taxanes and vinflunine, figures 3 and 4). The OS rate at 12 months was 20.7%. Secondary efficacy endpoints are listed in table 2.

Patients who would have been excluded from the IMvigor211 due to ECOG ≥ 2 (24.1%) had shorter OS than patients with ECOG 0-1 (2.1 months (95% CI 0-8.4) versus 5.1 months (95% CI 2.2-7.9), log-rank test $p=0.399$) (figure 5).

Safety

Seven (24.1%) patients experienced at least one severe AE. Anorexia (5, 17.2%) and fatigue (5, 17.2%) were the most observed severe AEs followed by anaemia (2, 6.9%), constipation (2, 6.9%), dyspnoea (1, 3.4%), ileus (1, 3.4%) and neutropenia (1, 3.4%). The median onset of severe AEs was 2.1 months. Secondary safety endpoints are listed in table 3.

There were four (13.8%) treatment withdrawals due to possible treatment related toxicity compared to 3.5% of patients who discontinued treatment due to the same cause in IMvigor211. Immune mediated renal toxicity (2, 6.9%), neutropenia (1, 3.4%), and liver toxicity (1, 3.4%) were the AEs that led to treatment discontinuations. Five patients (17.2%) delayed the administration of atezolizumab due to an AE. Among the reasons for the delays in treatment were liver enzyme alteration (2, 6.9%), asthenia (1, 3.4%), dyspepsia (1, 3.4%), and acute renal failure (1, 3.4%).

One (3.4%) death occurred, while four (1%) deaths occurred in IMvigor211.

DISCUSSION

Compared to IMvigor211, the patients in real clinical practice were older, with a higher number of prognostic risk factors, and had received more prior treatment lines in the metastatic setting. Nearly half of the IMvigor211 patients had an ECOG of 0 compared to 10% of the patients treated at our centre. Furthermore, 65.5% of patients in real clinical practice received carboplatin compared to 31% of patients who received cisplatin. Considering that carboplatin is only used for frail patients, this is another data that supports these worse baseline characteristics.

Despite the data being insufficient to compare the survival observed in this study and the survival of IMvigor211 by using the log rank test, results suggest that the effectiveness of atezolizumab in real clinical practice is similar to

that seen in the clinical trial. Median PFS was 2.7 months, while in IMvigor211, the median PFS was 2.1 months. The difference in OS (5.1 months versus 8.6 months) could be attributed to the shorter follow up time and the worse baseline characteristics of the study population. These results are in line with those of other real-life studies with a similar number of patients^{22,23}: Serrano Giménez et al. show a PFS of 4.0 months and an OS of 6.0 months in a study with 38 patients. Ballesta López et al. show a PFS of 4.8 months and an OS of 10.2 months in a study with 21 patients, although this population had lower median age, and 95% had ECOG 0-1.

Although statistical significance was not met, the difference in OS between patients with ECOG 0-1 and patients who would have been excluded from IMvigor211 because of ECOG ≥ 2 was distinctive. As in the previous studies¹, we can attribute this difference to the worst baseline conditions, frequently seen in real clinical practice. In the metastatic setting, Necchi et al. found an OS more than two times lower among patients with ECOG ≥ 2 than those with ECOG of 0-1.

The AEs profile was similar between this study and the IMvigor211, although it is difficult to differentiate whether anorexia or fatigue is attributable to treatment or the disease itself. The high proportion of patients who discontinued because of possible toxicity associated with atezolizumab compared to the reference study (13.8% versus 3.5%) is remarkable. In other real-life studies, the percentage of severe AEs is slightly lower (7.9%)²².

Within real life studies with atezolizumab, the SAUL trial deserves special mentioning. In this phase IIIb trial, Sternberg et al. evaluated atezolizumab in patients with ECOG greater than 1, impaired renal function (below 30 mL/min but above 15 mL/min), autoimmune disease, symptomatic brain metastases, and nonurothelial histology. All this population would have been excluded in IMvigor211 but are frequent in clinical practice²⁵. In this population, atezolizumab also proved to be an effective and well tolerated treatment even in complex patients with comorbidities. Its tolerability in patients with ECOG 2 was equivalent to tolerability in the “IMvigor211 like” more positively selected population. The final results will be known in 2022. If the results of this study are compared with those of the SAUL trial, it is also observed that the population starts treatment with worse baseline characteristics (they are older and have worse ECOG). This could be one factor that justifies the worse efficacy results (OS of 5.1 months versus 8.7 months in the SAUL trial) and safety (13.8% of discontinuations due to AEs versus 8%).

These demonstrated differences between real life populations and clinical trials highlights the importance of real life, phase IIIb and IV pharmacovigilance trials to expand evidence in populations more representative of the real one in clinical practice.

As a strength of this study, all patients were evaluated by the same oncologist’s team, which provides uniformity in evaluating the toxicities they experienced. The retrospective nature, the difference in sample size compared to the IMvigor211 study, and the limited follow up period are some of its limitations.

Figure 3. Comparative Kaplan-Meier analysis of overall survival of ITT population who received atezolizumab, ITT population who received taxanes and study population (median follow-up: 5.1 months. Median follow-up of IMvigor211:17.3 months)

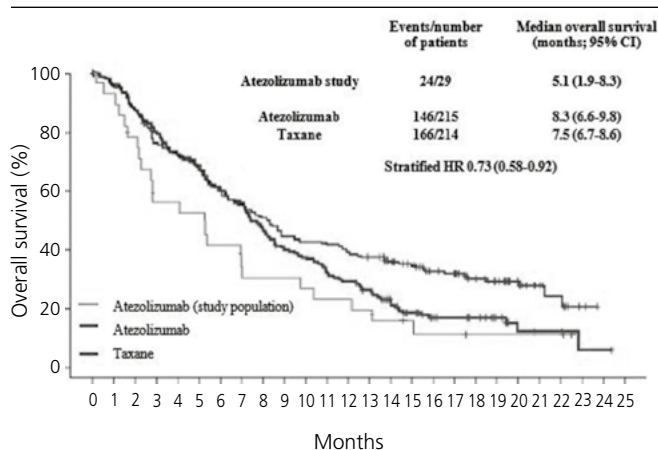


Figure 4. Comparative Kaplan-Meier analysis of overall survival of ITT population who received atezolizumab, ITT population who received vinflunine and study population (median follow-up: 5.1 months. Median follow-up of IMvigor211:17.3 months)

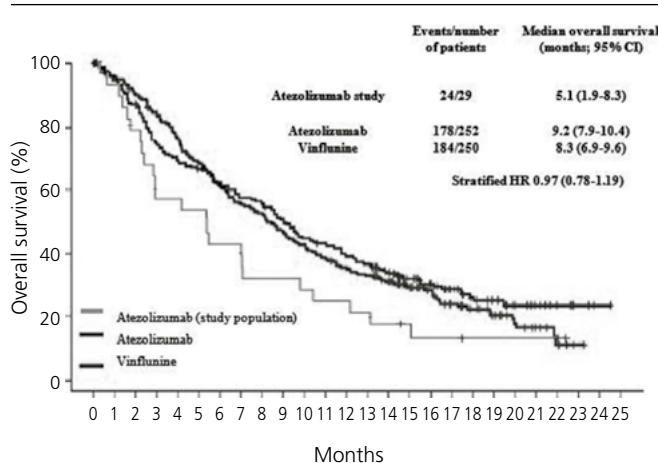


Figure 5. Comparative Kaplan-Meier analysis of overall survival between population with good performance status (ECOG 0-1) and poor performance status (ECOG ≥ 2)

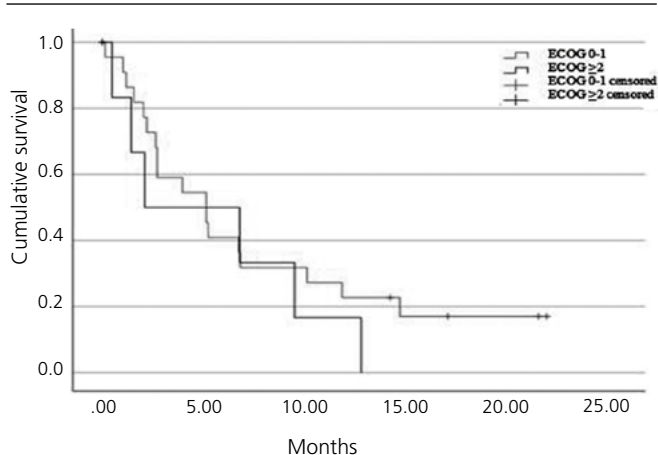


Table 2. Secondary efficacy endpoints

	Real clinical practice (n=29)	IMvigor211* (n=467)
Objective Response Rates Number of evaluable patients ORR, N (%. 95% CI)	28 5 (17.9%. 7.6-34.5)	462 62 (13.4%. 10.5-16.9)
Best overall response		
Complete response	2 (6.9%)	16 (3%)
Partial response	3 (10.3%)	46 (10%)
Stable disease	4 (13.8%)	162 (35%)
Progressive disease	12 (41.4%)	240 (52%)
Missing or unevaluable	7 (24.1%)	68 (15%)
Duration of response Patients with event** (%) Median (months; 95% CI)	2/5 (40%) 12.1 (5.4-20.1)	23/62 (37%) 21.7 (13.0-21.7)

*: ITT population; **: progressive disease/death.

Table 3. Secondary safety endpoints

	Real clinical practice (n=29)	IMvigor211* (n=467)
Treatment duration. Months (range)	2.0 (0-21.6)	2.8 (0-24)
Patients with severe AE, N (%)	7 (24.1%)	91 (19.8%)
AEs leading to treatment discontinuation, N (%)	4 (13.8%)	16 (3.5%)

*: ITT Population.

CONCLUSIONS

The following conclusions can be drawn from the present study: firstly, patients treated in real clinical practice have less favorable baseline characteristics than patients in the IMvigor211 trial. Secondly, results in the real clinical practice of atezolizumab in advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy are similar to those of the clinical trial that granted PD-1/PD-L1 inhibitors the indication in this context. Further studies in real clinical practice with a longer median follow up and a more significant number of patients would be warranted to confirm these hypotheses.

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

BIBLIOGRAPHY

1. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2972-7. DOI: 10.1093/annonc/mdt397.
2. George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1364-70. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1364.
3. Bui TBV, Burgers DM, Agterof MJ, van de Garde EM. Real-world effectiveness of palbociclib versus clinical trial results in patients with advanced/metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy. *Breast Cancer Basic Clin*

Res. 2019;13:117822341882323. DOI: 10.1177/1178223418823238.

4. Cancer numbers in Spain. Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). 2018 https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf Accessed March 12 2020.
5. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, et al. What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European Association of Urology muscle-invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(6):625-42. DOI: 10.1016/j.euo.2019.09.003.
6. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2020;S030228382030230X. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055.
7. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602-8. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.757.
8. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571.
9. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-An international collaborative multistakeholder effort†. *Eur Urol.* 2020;77(2):223-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.035.
10. Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-

- based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(2):406-10. DOI: 10.1093/annonc/mdr156.
11. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5534.
 12. Javlor® (vinflunine) Injection prescribing information: Boulogne (France); Pierre Fabre Médicament; 2014.
 13. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788.
 14. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10122):748-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
 15. Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Tecentriq® (Atezolizumab) (Atezolizumab) for metastatic urothelial carcinoma in individuals who previously received platinum chemotherapy or who are ineligible for cisplatin. SEOM drug evaluation report; 2018. https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_atzolizumab_vejiga.pdf. Accessed March 20 2020.
 16. O'Donnell PH, Plimack ER, Bellmunt J, et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. *J Clin Oncol*. 2015;33(7_suppl):296-296. DOI: 10.1200/jco.2015.33.7
 17. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):67-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2.
 18. Information search engine on the financing situation of medicines (BIFIMED) July 2020. <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?me-todo=verDetalle&cn=719470>. Accessed July 21 2020.
 19. Valencia Soto C, Flores Moreno S, Ventayol Bosch P. Pembrolizumab/atezolizumab in unresectable or metastatic locally advanced urothelial carcinoma in adults after previous platinum-based therapy or in patients not candidates for cisplatin. Report of the GENESIS-SEFH Group. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm. Accessed July 22 2020.
 20. National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer (Version 5.2017). <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/10/article-p1240.xml?ArticleBodyColorStyle=pdf-5590> Accessed June 19 2020.
 21. Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol*. 2019;76(1):73-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.015.
 22. Serrano Giménez R, Muñoz Burgos M, Cordero Ramos J, Artacho Criado S, Galván Banqueri M, Márquez Saavedra E. Real-life study of atezolizumab in second-line urothelial carcinoma. National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) 2020.
 23. Ballesta López O, Beltrán García I, Centelles Oria M, et al. Effectiveness and safety of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma: a real-life study. Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) 2020.
 24. Necchi A, Sonpavde G, Lo Vullo S, et al. Nomogram-based prediction of overall survival in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving first-line platinum-based chemotherapy: Retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Eur Urol*. 2017;71(2):281-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.042.
 25. Bambury RM, Benjamin DJ, Chaim JL, et al. The safety and efficacy of single agent pemetrexed in platinum resistant advanced urothelial carcinoma: A large single institution experience. *The oncologist* 2015;20(5):508-15. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0354.



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

Cosmetovigilancia, ¿La última vigilancia?

MADURGA SANZ, M

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

Fecha de recepción: 6/07/2023 - Fecha de aceptación: 8/07/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300012>

RESUMEN

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha lanzado una app para la notificación espontánea de efectos no deseados asociados al uso de cosméticos. Permite la notificación por cada tipo de profesional que utiliza estos productos cosméticos, por los profesionales sanitarios que puedan identificar estos efectos no deseados o reacciones adversas, y por los propios ciudadanos que los utilizan a diario. Esta herramienta, "NotificaCS", permite la aplicación de la normativa europea de cosmetovigilancia, que entró en vigor desde 2013. Así como también facilita la notificación espontánea de estos efectos a través del Sistema Español de Cosmetovigilancia (SECV), creado por decreto de 2018. Se revisa la normativa española y europea para los productos cosméticos. Otro ejemplo más

del trabajo colaborativo de los 27 estados miembros de la Unión Europea. También se describen las similitudes con la vigilancia de otros productos, desde los medicamentos, hasta los dispositivos médicos, biocidas y productos para el cuidado personal. Todos ellos distintos, pero semejantes en su regulación, y en su vigilancia, con herramientas similares a la app NotificaRAM, utilizada desde hace ya más de 10 años. Una vigilancia más, de los productos que son para la salud o pueden afectar a la salud. Y en última instancia, a la espera de la Nutrivigilancia, que debe ponerse en marcha para vigilar los efectos de alimentos funcionales, nutracéuticos, dietéticos o complementos alimentarios que, sabido es, que pueden tener efectos farmacológicos, directamente o a través de interacciones con medicamentos, que afecten a la salud.

Palabras clave: **Cosméticos, cosmetovigilancia, nutrivigilancia, farmacovigilancia, Unión Europea.**

Cosmetovigilance, the last vigilance?

SUMMARY

Recently, the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS, for its acronym in Spanish) has launched an app for the spontaneous reporting of unwanted effects associated with the use of cosmetics. It allows reporting by each type of professional who uses these cosmetic products, by healthcare professionals who can identify these unwanted effects or adverse reactions, and by the citizens themselves who use them daily. This tool, "NotificaCS",

allows the application of the European cosmetovigilance regulation, which came into force since 2013. As well as it facilitates the spontaneous reporting of these effects through the Spanish Cosmetovigilance System (SECV, for its acronym in Spanish), created by decree of 2018. The Spanish and European regulations for cosmetic products are reviewed. Another example of the collaborative work of the 27 member states of the European Union. It also describes the similarities with the surveillance

of other products, from medicines to medical devices, biocides and personal care products. All of them different, but similar in their regulation, and in their surveillance, with tools like the NotificaRAM app, used for more than 10 years. One more surveillance of products that are for health or can affect health. And ultimately, while waiting for Nutrivigilance, which must be launched to monitor the effects of functional foods, nutraceuticals, dietetics, or food supplements that, it is known, can have pharmacological effects, directly or through drug interactions, that affect health.

Keywords: **Cosmetics, cosmetovigilance, nutrivigilance, pharmacovigilance, European Union.**

A mediados de octubre de 2022, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la puesta en funcionamiento de una nueva herramienta electrónica de notificación de efectos adversos: "NotificaCS"¹). Es una página web con un formulario (lo que se conoce como una *app*), que permite la notificación electrónica de efectos no deseados relacionados con productos cosméticos. El portal web está concebido para que puedan realizar notificaciones no solo los profesionales sanitarios que identifican efectos no deseados, sino también los ciudadanos, los profesionales que utilizan o aplican en su trabajo productos cosméticos, las personas

responsables de estos productos y sus distribuidores. Todo en cumplimiento de las correspondientes normas de la Unión Europea (UE), desde las directivas de 1976 y 1993, hasta el Reglamento (CE) n° 1223/2009, publicado en 2009², por el que se instauró la "cosmetovigilancia" en la UE. Y es de obligado cumplimiento en todos los Estados miembros desde julio de 2013, junto con los reglamentos posteriores con correcciones puntuales, adiciones y exclusiones de sustancias activas. Estos reglamentos europeos se complementan en España con el decreto de 2018³. En este decreto de 2018 se establece el Sistema Español de Cosmetovigilancia (SECV), así como los procedimientos,

✉ Mariano Madurga Sanz · Ronda de las Sirenas, 62 · 28221 · Majadahonda. Madrid.

✉ mmadurgasanz@gmail.com

las autoridades y las actividades de los agentes implicados en España. El SECV se integra por los profesionales sanitarios, los ciudadanos usuarios de los cosméticos, las autoridades sanitarias de los 19 territorios autónomos de España, los profesionales que los utilizan o aplican (esteticistas, cosmetólogos, médicos estéticos) y la AEMPS, que actúa de coordinador, además de registrar, investigar y evaluar las notificaciones de efectos no deseados. El Instituto Nacional de Toxicología y Ciencia Forenses actúa de centro toxicológico, y que integra, junto con todos los anteriores, la red de alerta nacional de productos cosméticos³.

NOTIFICACIÓN DE LOS EFECTOS NO DESEADOS DE LOS COSMÉTICOS

Con la página web "NotificaCS" se cumple con los artículos 5.3 y 9.2³ que establecen que la AEMPS habilitará una web para la notificación. Y se incorporan, así, las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC) al intercambio de información entre los integrantes del SECV, descritos anteriormente. Y con la Comisión Europea a través del sistema de alertas rápidas, sistema Safety Gate – RAPEX, por el que se difunden a todos los estados miembros de la UE².

Entre los profesionales específicos que utilizan o aplican los productos cosméticos están:

- Los "esteticistas", como técnicos de balnearios, técnicos de maquillaje permanente y tatuadores, especialistas en depilación, en cuidados de la piel y de pestañas y cejas;
- Los "cosmetólogos", como maquilladores, peluqueros, barberos, técnicos de uñas, especialistas de trenzado;
- Los "médicos especialistas de medicina estética", enfocados en medicina preventiva que nunca utilizan anestesia ni cirugía mayor, como así lo hacen los cirujanos plásticos.

Es por todo ello por lo que la web "NotificaCS" presenta diferentes tipos de formularios electrónicos, dependiendo del perfil del notificador. Ofrece los siguientes tipos:

- Ciudadanos y usuarios profesionales;
- Profesionales de la medicina y la odontología;
- Profesionales de la farmacia, la enfermería y otros profesionales sanitarios;
- Personas responsables de productos cosméticos;
- y, por último, Los distribuidores.

Merece recordar que también se contempla a los farmacéuticos comunitarios en su papel de responsables de la fabricación de cosméticos para su venta en su oficina de farmacia. Así, en estos casos, el farmacéutico comunitario puede actuar de manera triple:

- Como responsable de la fabricación de cosméticos que venda en su oficina
- Como dispensador de cosméticos según solicite el ciudadano
- Identificador de efectos no deseados por uso de cosméticos en personas que le soliciten su consejo.

Y podríamos añadir un cuarto papel: como orientador del ciudadano sobre cómo hacer una notificación directa a través del formulario respectivo en "NotificaCS". De este modo, con los distintos tipos de formularios se facilita la vía directa de comunicación con el SECV, adaptada a cada perfil de notificador, y mediante la cual se podrán notificar de forma rápida los efectos no deseados, y en particular los graves. ¿Cuáles son estos conceptos? ¿Cómo se define

un "efecto no deseado" (END)? Es "una reacción adversa para la salud humana atribuible a la utilización normal o razonablemente previsible de un producto cosmético". Y ¿cómo se define un "efecto grave no deseado" (EGND)? Es "un efecto no deseado de un producto cosmético que produce una incapacidad funcional temporal o permanente, una discapacidad, una hospitalización, anomalías congénitas, riesgo inmediato para la vida o la muerte."

¿QUÉ ES UN COSMÉTICO?

Primero debemos definir qué es un "producto cosmético" en la regulación europea. Un "producto cosmético" es toda "sustancia, o mezcla, destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales". Siempre con la condición de que no deberán perjudicar la salud humana cuando se apliquen en las condiciones normales o previsibles de uso, según las instrucciones de uso. Y esta condición motiva la "cosmetovigilancia". Tal como el Consejo de Europa reflejó en su informe de 2006⁴, con los resultados de un estudio piloto llevado a cabo en 2004-2005 en países europeos, sobre la vigilancia de los efectos

Tabla 1: Tipos de productos cosméticos

Tipos de productos cosméticos
- cremas, emulsiones, lociones, geles y aceites para la piel
- mascarillas de belleza
- maquillajes de fondo (líquidos, pastas, polvos)
- polvos de maquillaje
- polvos para aplicar después del baño
- polvos para la higiene corporal
- jabones de tocador, jabones desodorantes
- perfumes, aguas de tocador, aguas de colonia
- preparados para baño y ducha (sales, espumas, aceites, geles)
- depilatorios
- desodorantes y antitranspirantes
- colorantes para el cabello
- productos para la ondulación, alisado, marcado y fijación del cabello
- productos para la limpieza del cabello (lociones, champús, polvos)
- productos para el mantenimiento del cabello (lociones, cremas, aceites)
- productos para el peinado (lociones, lacas, brillantinas)
- productos para el afeitado (jabones, espumas, lociones)
- maquillaje y productos para desmaquillar
- productos destinados a aplicarse en los labios
- productos para cuidados bucales y dentales
- productos para el cuidado y maquillaje de las uñas
- productos para la higiene íntima externa
- productos para el sol y bronceado sin sol
- productos para el blanqueo de la piel
- productos antiarrugas

Estos productos están muy presentes en nuestra vida: a pesar de no ser productos indispensables, se estima que utilizamos unos 10 cosméticos de media por día, y en algunos casos pueden ser más.

indeseables de los cosméticos: solo el 25-36% de las personas comunicaron a su médico el hecho de que habían experimentado algún efecto indeseable durante el uso de cosméticos, siendo muy significativa esta infranotificación, dado que el 15% de los casos fueron graves. Entre las reacciones adversas notificadas, las dermatitis alérgicas de contacto fueron las más frecuentemente notificadas (76,5-83,9%). El estudio constató que los productos para el cuidado de la cara, los tintes y preparados capilares fueron los grupos de productos que fueron causa más frecuente de las dermatitis. Entre los alérgenos, los más frecuentes fueron las fragancias, los conservantes y los tintes capilares. Las conclusiones y propuestas del citado informe, suscrito por el Comité de ministros son claras: en Europa deben ponerse en marcha sistemas de vigilancia de los efectos indeseables asociados al uso de los cosméticos, con el fin de proteger la salud pública de nuestras poblaciones. Y aquí está la "cosmetovigilancia" (CV), con su regulación europea en vigor desde el año 2013.

Como muestra de la variedad de "productos cosméticos", a continuación se incorpora una lista en la tabla 1.

COSMÉTICOS, MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS

Los productos cosméticos, aún con formas farmacéuticas similares, son diferentes de los productos para tratar, corregir o aliviar una dolencia de esas mismas partes superficiales del cuerpo, pues entonces podrían ser "medicamentos" o, incluso, "productos sanitarios", pero también se pueden confundir con los "biocidas" o con los "productos de cuidado personal". Los primeros, los medicamentos, basados en mecanismos de acción farmacológicos, metabólicos o inmunológicos, con autorización previa de la autoridad sanitaria para su utilización, como la AEMPS o la EMA (Agencia Europea de Medicamentos). Los segundos, los productos sanitarios, que actúan por medios físicos, mecánicos o químicos, pero no farmacológicos, puestos en el mercado con marcado CE una vez que un centro notificado de un Estado miembro de la UE evalúa y garantiza su calidad, seguridad y eficacia antes de la puesta en el mercado con marcado CE, como "producto sanitario", para su libre circulación en la UE. En España, recientemente la Comisión Europea ha designado al Centro Nacional de Certificación de Productos Sanitarios, CNCps, adscrito a la AEMPS⁵. Los productos sanitarios de España son conocidos como "dispositivos médicos" en otros países, como *medical devices* o *dispositives medicaux*. En la UE se clasifican en 4 tipos según su riesgo: I, IIa, IIb y III. Y comprenden un amplísimo grupo de productos variados, desde lentes de contacto, prótesis, válvulas cardíacas, implantables activos como prótesis de mama, o sustancias de relleno facial (ácido hialurónico), equipos para liposucción, lipólisis o lipoplastia, equipos que emiten radiación electromagnética de alta intensidad (por ejemplo, infrarrojos, luz visible y ultravioleta) destinados a su uso en el cuerpo humano, con inclusión de fuentes coherentes y no coherentes, monocromáticas o de amplio espectro, tales como láseres y equipos de luz pulsada intensa para rejuvenecimiento de la piel, eliminación de tatuajes, depilación u otros tratamientos dérmicos. También existen "productos sanitarios" con macrogol 4000 (sinónimo de polietilenglicol, PEG) como laxante, con indicaciones como "reblandecer las heces duras facilitando la evacuación y aliviando suavemente", además de "reducir y eliminar los gases" cuando se

combina con el antiflatulento simeticona. Como se puede ver, una gran variedad de productos que desempeñan un papel esencial en los cuidados de salud.

Mención aparte tienen los "productos para cuidado personal". Son aquellos productos que, sin tener la consideración legal de cosméticos, biocidas, productos sanitarios o medicamentos, están destinados a ser aplicados sobre la piel, dientes o mucosas del cuerpo humano con la finalidad de higiene o de estética, o para neutralizar o eliminar ectoparásitos. Se integran en estos 4 grupos:

- Dentífricos, como pastas dentífricas, colutorios, blanqueadores dentales, chicles o comprimidos para higiene bucal, productos hiperfluorados de uso profesional;
- Productos de estética, como tintas para tatuajes y productos para maquillaje permanente, mascarillas de abrasión de la piel por vía química o parches transdérmicos;
- Pediculicidas;
- Productos de higiene: hidratantes vaginales, limpiadores anales en caso de hemorroides, productos para el masaje deportivo, limpiadores nasales o limpiadores oculares.

¿Y dónde están clasificados los "repelentes de insectos de uso humano"? Se incluyen en el grupo de "biocidas". Unos son competencia de la AEMPS, como los repelentes de insectos de uso humano (tipo TP19); los desinfectantes de ámbito sanitario (tipo TP2), destinados a la desinfección de superficies, materiales, equipos y muebles de ámbito clínico-quirúrgico; y en tercer lugar los antisépticos de piel sana (tipo TP1), que son biocidas empleados para la higiene humana y que se aplican sobre la piel sana con la finalidad principal de desinfectar la misma. Un ejemplo reciente, son los preparados de gel hidroalcohólico para desinfección de manos frente al SARS-CoV2 de la Covid-19: un gel, o solución para aerosol, con una composición mínima del 70% vol. alcohol (etanol, o isopropanol). El resto de los biocidas de uso ambiental se registran en el Registro Oficial de Biocidas de la Subdirección General de Salud Pública Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad. La AEMPS publica boletines trimestrales de la vigilancia y control de los cosméticos, biocidas y productos de cuidado personal con alertas europeas de productos cosméticos⁶. Una muestra del trabajo coordinado que se realiza en España con las Unidades de Inspección Farmacéutica de Sanidad Exterior, en puertos marítimos y aeropuertos, con acceso al Registro de Cosméticos de la AEMPS. Este acceso también existe desde el Servicio de Información Toxicológica (SIT) del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, como fuente de información sobre cosméticos, ante una consulta telefónica por una intoxicación, a través del teléfono del SIT (915620420), durante 24 horas, los 7 días de la semana.

Todo lo anterior muestra la complejidad del mundo de la "parafarmacia", en el que se identifica a los "pediculicidas" como "producto de cuidado personal" y a los "repelentes de insectos de uso humano" como "biocidas". Ningunos son "medicamentos" pero pueden causar problemas de salud a los usuarios, lo que motiva la vigilancia del mercado (proactiva) y vigilancia de los efectos o incidentes no deseados (pasiva). Pero con los "productos cosméticos" sucede igual: deben cumplir con unos requisitos reguladores establecidos desde la década del 2000.

REGULACIÓN DE LOS COSMÉTICOS EN LA UNIÓN EUROPEA

En la Unión Europea (UE), los cosméticos deben utilizar sustancias de origen químico, mineral, vegetal o animal, previamente autorizadas con límites cuantitativos en algunas ocasiones, clasificados en grupos diferentes según su actividad (antiespumante, antimicrobiano, antiseborreico, blanqueante, humectante, quelante, etc), junto con colorantes y conservantes autorizados. Pero sin poder utilizar otras sustancias que están prohibidas, que son unas 1.700 sustancias, o grupos de sustancias químicas del anexo II del Reglamento². Por ejemplo, fármacos, cuya incorporación está prohibida y sancionada como fraude, cuando así se incumple. La historia reúne fraudes como han sido, entre otros, la inclusión de ácido retinoico al 5% (Mene & Moy Yellow Peel® crema), o la presencia de betametasona dipropionato (0,12 mg/g) en una crema hidratante (Blue Cap® espray), ambos fármacos están prohibidos en los cosméticos. Así, determinadas sustancias, solo pueden utilizarse en las concentraciones y en las condiciones que se establecen en el anexo III del Reglamento², en el que también figuran las advertencias y precauciones que deben incluir en el etiquetado; solo se pueden utilizar los colorantes que figuran en el anexo IV del Reglamento², y los conservantes que figuran en el anexo V, y en las condiciones de uso que se indican en cada grupo; solo se pueden utilizar los filtros ultravioleta que figuran en el anexo VI y en las condiciones de uso que se indican. Estas restricciones son actualizadas periódicamente en sus listas, con el fin de adaptarlas al progreso técnico. Tanto para la inclusión de los ingredientes en los anexos, como para sus correspondientes actualizaciones, se tienen en cuenta las opiniones del Comité Científico de Seguridad de los Consumidores de la Comisión Europea (CCSC). Adicionalmente, no se puede utilizar para la fabricación de productos cosméticos sustancias clasificadas como carcinógenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción (CMR) categoría 1A, 1B o 2, en general, con arreglo a la parte 3 del anexo VI del Reglamento (CE) n° 1272/2008. Toda esta actividad se realiza en la Unión Europea en coordinación con otras agencias, como la ECHA (*European Chemicals Agency*), la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, una agencia que aplica la legislación de la UE sobre sustancias químicas para proteger la salud de las personas y el medio ambiente. Y una prueba de los cambios continuos en este tipo de regulación, se notificó el pasado 22 de mayo de 2023 por la AEMPS: los antisépticos destinados al campo quirúrgico y a la desinfección del punto de inyección cambian de consideración legal, pasando de ser biocidas tipo 1 (para la higiene humana) del grupo principal 1 (desinfectantes y biocidas generales), a ser considerados medicamentos de uso humano por el que a partir de esta fecha se consideran en España a todos los efectos como antisépticos como medicamentos autorizados por la AEMPS, en lugar de biocidas⁷.

Los ingredientes de los productos cosméticos se listan a priori, y son los fabricantes los que los preparan y los lanzan al mercado, junto con el "expediente de información del producto", según el artículo 11 del Reglamento Europeo² que incluye, entre toda la información, el "informe sobre la seguridad del producto cosmético", con datos sobre su seguridad, como mínimo la información establecida en el anexo I del Reglamento², la cual estará distribuida en dos partes: Parte A: información sobre la seguridad del

producto cosmético; y Parte B: evaluación de la seguridad de producto cosmético. Ambas se irán actualizando con las nuevas evidencias de sus ingredientes. Toda esta información se entrega por parte de la "persona responsable" (o por el distribuidor) a la Comisión Europea y a las autoridades del país, como la AEMPS y queda en depósito (cita Reglamento). Es la información que se desvela para su estudio en caso de graves efectos no deseados notificados por los ciudadanos, profesionales sanitarios, profesionales esteticistas o por el propio distribuidor.

REGULACIÓN DE LOS COSMÉTICOS A NIVEL GLOBAL

Los requisitos técnicos y científicos pueden presentar diferencias regionales, por ejemplo, en Europa versus en EE.UU. Así se explica que, a mediados de noviembre de 2022, Unilever, el gigante internacional de productos de higiene personal, anunciara que retiraba del mercado español una serie de champús secos en aerosol por contener benceno, un cancerígeno para el ser humano⁸. El uso repetido de productos de higiene que lo contuvieran supondría un riesgo a largo plazo. Los cánceres directamente relacionados con la sobreexposición al benceno son la leucemia, cáncer de médula ósea y trastornos de la sangre que pueden poner en peligro la vida, según la alerta emitida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la *Food and Drugs Administration* (FDA). Estos productos se comercializan en EE. UU. y Canadá, y no se venden directamente en España, pero no es descartable que ciudadanos europeos los hayan adquirido a través de la venta online, como sucedió con unas cremas solares de Johnson & Johnson retiradas por el mismo motivo en 2021⁸.

VIGILANCIA DE TODOS ESTOS PRODUCTOS

Y todo esto en un ámbito amplio de oferta de productos y preparados, como los biocidas, productos sanitarios, productos de cuidado personal... a veces difíciles de distinguir por parte de los usuarios, incluso por los profesionales que los utilizan. Esta dificultad se subsana siempre por la colaboración entre los vigilantes respectivos. Ya que siendo lo importante la "notificación espontánea", en tarjetas amarillas o mediante formularios electrónicos, como NotificaRAM (medicamentos uso humano), NotificaVET (medicamentos veterinarios), NotificaPS (productos sanitarios) y ahora NotificaCS-(cosméticos), serán los vigilantes respectivos los que actuarán en estrecha colaboración para gestionar los datos correspondientes. En las autoridades reguladoras que incluyen todas estas vigilancias, su trabajo resulta más eficiente. Así no sería extraño que por la web de NotificaRAM se notifique, por parte de un oftalmólogo, un caso de sospecha de RAM, como una "hipertensión intraocular" en un paciente después de una operación de sustitución de cristalino (cirugía facorretractiva), cuando se han empleado un viscoelástico (solución de ácido hialurónico), un anestésico local y una solución salina balanceada (BSS) para irrigación oftalmológica. Solo el anestésico local ocular es "medicamento". El resto son "productos sanitarios". Por esta razón, es fundamental el trabajo coordinado de las distintas vigilancias. En algunos casos, como en la agencia francesa de seguridad del medicamento, existen comités de coordinación de las diferentes vigilancias⁹.

SISTEMA ESPAÑOL DE COSMETOVIGILANCIA (SECV)

¿Cuál ha sido el trabajo del SECV durante los últimos años?

La AEMPS publica en su web distintas informaciones, como el Informe Cosmetovigilancia 2022¹⁰ con datos anuales: se recibieron 52 notificaciones de END asociados a cosméticos, de los que el 57% no revestían gravedad. De ellas, el 59% correspondieron a productos cosméticos de cuidado personal (productos cosméticos destinados a mantener la piel en buen estado, así como a decolorar el vello y al afeitado), el 7% a productos de cuidado del cabello, el 6% a productos para el cuidado de las uñas, el 4% a productos solares, el 4% a depilatorios, y otro 4% a desodorantes, entre otros más. Los efectos no deseados que más se repitieron fueron la dermatitis inespecífica, con el 46% de los casos, la dermatitis alérgica (26%), la dermatitis irritativa (12%) y los síntomas oculares (8%). Las notificaciones consideradas graves se produjeron en mayor porcentaje con los productos cosméticos de cuidado personal (en el 29% de los casos). Estos datos, un 11% menos que en 2021, se complementan con datos del ámbito europeo, tal como publica la AEMPS de manera trimestral⁶.

Adicionalmente, desde 2019, se actúa en la UE de forma colaborativa en la vigilancia del mercado. Ya que el Reglamento UE 2019/2020 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de junio de 2019, relativo a la vigilancia del mercado, establece en su artículo 13 la obligación de todo Estado miembro de diseñar una estrategia nacional general de vigilancia del mercado. En España esto se ha plasmado en el Marco Estratégico Nacional para la Vigilancia del Mercado de productos no-alimentarios (MENVIME), elaborado por las autoridades estatales que tienen algún tipo de responsabilidad relacionada con la vigilancia del mercado. La AEMPS, como autoridad nacional competente para la vigilancia del mercado de los productos sanitarios, productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*, cosméticos, productos de cuidado personal y biocidas competencia de la AEMPS entre otros, es la responsable de la elaboración del Plan Sectorial de la AEMPS 2022-2025, que engloba a estos productos, de acuerdo con los principios y estructura recogidos en el MENVIME⁶.

Y LA NUTRIVIGILANCIA.....

¿Y qué sucede con los productos alimentarios, nutracéuticos, alimentos funcionales, o complementos alimentarios? Será la próxima "vigilancia", como ya se aplica en países europeos, como en Francia desde 2009, con la Agencia Nacional de Seguridad Sanitaria del Medio Ambiente y el Trabajo (ANSES, <https://www.anses.fr/fr>) y en Alemania con la *Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL, https://www.bvl.bund.de/DE/Home/home_node.html)*. Prueba del interés en este asunto, recientemente en el Parlamento Europeo se propuso en 2010 la implantación de un sistema europeo de vigilancia nutricional sobre los efectos indeseables de los complementos alimenticios (https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-7-2010-011103_ES.html)

OBJETIVO ÚNICO FINAL

Para el ciudadano medio, todo esto es un ejemplo de la regulación compleja que existe en este tipo de productos. Pero debe ser eficiente, debe aportar la mayor seguridad, al menor coste, no solo económico, sino en términos de salud pública. Todos debemos participar aportando evidencias, o simplemente sospechas, como cuando un cosmético resulta "altamente eficaz" en dermatitis, casi milagroso

según su composición descrita, cuando con posterioridad en un análisis químico cuali y cuantitativo se demuestra que contiene un corticosteroide, fraudulento, sin declarar en su información por parte de la persona responsable.

Todas las organizaciones, tanto patronales del sector cosmético (STANPA en España), como las asociaciones profesionales de la salud y cosméticas, y las de usuarios y consumidores (OCU en España) deben difundir la existencia de estas vías electrónicas para la notificación de efectos no deseados y adversos con el uso de los cosméticos.

Conflictos de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS pone en marcha NotificaCS, el portal de notificación de efectos no deseados relacionados con productos cosméticos. Referencia: AEMPS COS 07/2022, 26 de octubre [consultado 05/07/2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/cosmeticos-cuidado-personal/2022/docs/NI-COS-7-2022_NotificaCS.pdf
2. EUR-Lex. Reglamento (CE) No 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de noviembre de 2009 sobre los productos cosméticos (versión refundida) [consultado 05/07/2023]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:02009R1223-20221217&from=EN>
3. Boletín Oficial del Estado. España (BOE). Real Decreto 85/2018, de 23 de febrero, por el que se regulan los productos cosméticos. BOE núm. 51, de 27/02/2018 (texto consolidado). [consultado 05/07/2023]. Disponible en: <https://boe.gob.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2018-2693>
4. Council of Europe, Committee of Ministers, 979th meeting of the Minister's Deputies: Resolution Res AP (2006)1 on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products ("cosmetovigilance") in Europe in order to protect public health [consultado 04/07/2023]. Disponible en <https://rm.coe.int/09000016805d72f3>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La CE publica hoy la designación del Centro Nacional de Certificación de Productos Sanitarios para actuar como organismo notificado. Referencia: CNCps, 1/2022, 14 de julio de 2022 [consultado 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/organismo-notificado-0318/2021-11/la-ce-publica-hoy-la-designacion-del-centro-nacional-de-certificacion-de-productos-sanitarios-para-actuar-como-organismo-notificado>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín trimestral sobre Cosméticos, Biocidas AEMPS y Productos de Cuidado Personal (julio – septiembre 2022). 2 de noviembre de 2022 [consultado 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-trimestral-sobre-cosmeticos-biocidas-aemps-y-productos-de-cuidado-personal-julio-septiembre-2022/#vigilancia1>
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS recuerda la disponibilidad de medicamentos de los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del punto de inyección. Referencia: AEMPS MUH, 08/2023, 22 de mayo de 2023 [consultado 06/07/2023]. Disponible en la web de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2023/docs/NI-MUH-8-2023-antisepicos.pdf>
8. Fava, P. Alerta sanitaria por agentes cancerígenos en el champú: estas son las grandes marcas afectadas. El Español 13 de noviembre 2022 [consultado 05/07/2023]. Disponible en: https://www.elespanol.com/ciencia/salud/20221111/alerta-sanitaria-cancerigenos-champu-grandes-marcas-afectadas-retirada-seo/717678306_0.amp.html
9. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). La Direction de la Surveillance. [consultado 10/06/2023]. Disponible en: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-organisation/nos-directions-et-nos-services>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe Cosmetovigilancia 2022. Referencia: NIPO: 134-23-012-9, 30 de marzo de 2023 [consultado 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cosmeticos-cuidado-personal/docs/Informe-cosmetovigilancia-2022.pdf>





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



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

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	30 mg/kg de peso corporal	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	15 mg/kg de peso corporal	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de peso corporal	500 mg	500 mg

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro. Según la necesidad de hierro total determinada, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: **Adultos y adolescentes de 14 años o más.** Una única administración de Ferinject no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa). • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis. **Niños y adolescentes de 1 a 13 años.** Una sola administración de Ferinject no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal. • 750 mg de hierro (15 ml de Ferinject). La dosis máxima acumulada recomendada de Ferinject es de 750 mg de hierro (15 ml de Ferinject) a la semana. Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis. **Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.** El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la entropoyosis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1). **Niños menores de 1 año.** No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños menores de 1 año. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de este grupo de edad. **Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.** En adultos y adolescentes de 14 años o más, no debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4). No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodiálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodiálisis. **Forma de administración:** Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una dispersión sin diluir. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

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

Perfusión intravenosa
Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la dispersión de carboximalosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

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

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: • hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Reacciones de hipersensibilidad.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección 4.8). El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Osteomalacia hipofosfémica.** Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica, incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo. El fosfato sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximalosa férrica. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la entropoyosis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject. **Excipientes:** Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de dispersión sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Ferinject. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas (consulte la sección 5.1). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral. Suse ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject presente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 9.000 sujetos (incluyendo >100 niños y adolescentes entre 1 y 17 años) recibieron Ferinject, así como aquellas notadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección 4.4 para obtener más detalles.

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

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

1. RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización, se ha estimado como rara. 2. RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3. Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara). 4. Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara).

Populación pediátrica. El perfil de seguridad en niños y adolescentes de 1 a 17 años es comparable al de los adultos. Se administró Ferinject a 110 pacientes pediátricos en 7 estudios clínicos. No se notificaron RFA graves. Las RFA no graves notificadas fueron hipofosfatemia ($n = 5$), urticaria ($n = 5$), reacciones en el lugar de inyección/infección ($n = 4$), dolor abdominal ($n = 2$), sofocos ($n = 2$), cefalea ($n = 2$), aumento de las enzimas hepáticas ($n = 2$) y erupción cutánea ($n = 2$). Estreñimiento, gastritis, hipertensión, prurito y poliipsia solo se notificaron una vez. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es. **4.9 Sobre dosis:** La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemostidrosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. **Período de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject se presenta en viales (crystal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: - 2 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 10 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 20 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice solo aquellos viales cuya dispersión sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni engetas terapéuticas, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN, PVL y PVP:** Ferinject 5 viales con 10 ml: PVL 500 mg, PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml: PVL 100 mg PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial con 20 ml PVL 2000 mg, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Bioédieu, Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90; Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2023.

La Farmacia Hospitalaria ante situaciones de emergencia nuclear

CAJADE-PASCUAL F^{1,2*}, PUENTE-IGLESIAS M^{1,2*}, ZARRA-FERRO I^{1,2}, FERNÁNDEZ-FERREIRO A^{1,2#}, GONZALEZ-BARCIA M^{1,2#}

1 Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (España)

2 Grupo Farmacología Clínica. Instituto Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (España)

* Ambos autores contribuyen como co-autores principales

Ambos autores son de correspondencia

Fecha de recepción: 10/05/2022 - Fecha de aceptación: 11/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300013>

RESUMEN

En el contexto bélico actual y ante la creciente preocupación de la población a un posible evento nuclear, cobra importancia una revisión bibliográfica como la presente en la que se recogen los actuales y potenciales tratamientos que la Farmacia Hospitalaria debería tener disponible tanto para paliar como para prevenir los posibles daños derivados de la radiación. Así, se detallan los seis medicamentos comercializados y cuatro fórmulas magistrales que deberían for-

mar parte de un stock de emergencia en lugares cercanos amenazados por la exposición a radionúclidos de yodo, cesio, talio, galio, polonio, tecnecio y uranio. Por otra parte, se recogen nuevos compuestos naturales que, por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatoria y/o potencial quelante de metales, podrían llegar a utilizarse como radioprotectores en este tipo de eventos, estando la mayoría disponibles como materia prima y siendo por tanto valorable su elaboración como formulación magistral.

Palabras clave: **Radiactividad, radioprotección, formulación magistral, Farmacia Hospitalaria.**

The Hospital Pharmacy in nuclear emergency situations

SUMMARY

In the current war context and given the growing concern of the population in a possible nuclear event, a bibliographic review such as the current one is important, in which the present and potential treatments that the Hospital Pharmacy

should have available both to palliate and to prevent possible damage from radiation. This review includes the 6 marketed drugs and 4 compounding drugs that should form part of an emergency stock in nearby places threatened by exposure to radionuclides of iodine, cesium, tha-

llium, gallium, polonium, technetium and uranium. On the other hand, we describe 9 natural compounds that, due to their antioxidant, anti-inflammatory and/or metal-chelating potential properties, could be used as radioprotectors in this type of event, most of them being available as active pharmaceutical ingredients and their elaboration being therefore valuable as compounded drugs.

Key words: **Radioactivity, radioprotection, compounding, Hospital Pharmacy.**

1. INTRODUCCIÓN

Nunca desde la crisis de los misiles de Cuba en 1962, la humanidad ha estado tan cerca de un conflicto nuclear como en la actualidad con la guerra de Ucrania. El único episodio de guerra nuclear acontecido en la historia de la humanidad ha sido el ataque americano sobre Hiroshima y Nagasaki en 1945¹. En todas las guerras aparece el concepto de "tierra quemada", pero en una confrontación nuclear esto es literal, el entorno queda contaminado por un tiempo prolongado que dependerá de la vida media de los radioisótopos depositados. La desintegración radiactiva de núcleos pesados de uranio o plutonio genera multitud de elementos radiactivos como I¹³¹, Sr⁹⁰, Zr⁹⁵, Mo⁹⁹, Ru¹⁰⁶, Te¹³², Te¹³⁴, Cs¹³⁷, Ba¹⁴⁰, La¹⁴¹ y Ce¹⁴⁴ ².

La capacidad destructiva de las bombas nucleares es mayoritariamente por impacto mecánico y térmico, existiendo modelos predictivos que permiten estimar el área afectada por el impacto de una bomba nuclear (onda de choque, área afectada térmicamente y zona de radiación)³. La lejanía al punto de impacto es lo único que realmente puede salvar vidas, según los principios ALARA (as low as reasonable achievable)⁴ y lo prioritario, en un supuesto caso de guerra o accidente nuclear, es el soporte vital y la atención médica de las víctimas afectadas⁵. Sin embargo, también es importante la protección frente al daño derivado de la radiactividad en las zonas limítrofes, pudiendo en este caso actuar tanto de manera preventiva como paliativa. Por otra parte, los radioprotectores, a diferencia de los agentes terapéuticos

utilizados para reducir y prevenir la exposición a radionúclidos, actúan aumentando la supervivencia celular o mejorando la repoblación por las células sanas a través de la reducción de radicales libres, la disminución de la respuesta inflamatoria o la atenuación de las vías de señalización de la apoptosis⁶. Históricamente, el primer radioprotector ensayado fue el aminoácido cisteína, durante el desarrollo del Proyecto Manhattan en el que la mayoría de los compuestos con actividad radioprotectora, eran moléculas azufradas con grupos tiólicos como la cisteamina, 2-aminociclohexanotiol o el 2,3 dimercaptopropanosulfonato sódico (Unitiol®). Otros compuestos azufrados como fosforotioatos, tioureas o tiazolinas se han ensayado sobre todo en roedores con éxito como radioprotectores, pero muy pocos han dado el salto a humanos por su toxicidad asociada^{6,7}.

La Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo, en colaboración con el Ministerio de Sanidad, ha lanzado recientemente una nueva convocatoria para completar el roster de profesionales sanitarios necesarios para movilizar el Equipo Técnico Español de Ayuda y Respuesta en Emergencias (START, Spanish Technical Aid Response Team)⁸. Entre estos profesionales sanitarios se encuentra el farmacéutico, por ser una figura clave tanto por su conocimiento en la elaboración individualizada del medicamento como en su experiencia en la propuesta y gestión integral farmacoterapéutica de medicamentos utilizados en condiciones especiales. En esta revisión, se recogen las diferentes alternativas terapéuticas, tanto disponibles comercialmente como en formulación magistral. Además, también se presentan potenciales terapias aplicables en un futuro que podrían ser utilizadas como tratamiento preventivo y/o paliativo frente a los potenciales daños causados por exposición a radiaciones. Para ello, se ha llevado a cabo la búsqueda de información inicialmente mediante localización de artículos a través de los términos "nuclear war and pharmacy" y "radioprotectants and pharmacy" en PubMed en un espacio temporal de 20 años. Además se han consultado las recomendaciones de agencias sanitarias como los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Food and Drug Administration (FDA) y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), así como libros, comunicados a congresos y las fichas técnicas de los diferentes fármacos recomendados.

2. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS FRENTE A UNA SITUACIÓN DE IRRADIACIÓN

Ante una situación de exposición a compuestos radiactivos, tanto masiva como puntual por un radionúclido concreto, puede recurrirse tanto a fórmulas magistrales elaboradas desde los Servicios de Farmacia u oficinas de farmacia, así como a medicamentos comercializados. A continuación, se recoge la posología, modo de administración y disponibilidad como medicamento comercial o fórmula magistral de diferentes medicamentos empleados como tratamiento de los radionúclidos más frecuentemente hallados en eventos nucleares (figura 1).

2.1 Medidas preventivas recomendadas frente a yodo radiactivo:

Entre los principales iones liberados a la atmósfera en los accidentes de Chernobyl y Fukushima se encuentra una variedad de radioisótopos del yodo, siendo el ¹³¹I el de mayor relevancia de exposición⁹. La mayor parte del material radiactivo se libera en forma de gas y aerosoles.

Una vez absorbido en el organismo, la ruta que sigue el yodo radiactivo es la misma que la del yodo estable y se acumula en el tiroides, representando la mayor fuente de emisión de radiación a esta glándula, que es la responsable de la destrucción de los tirocitos y daño al tejido tiroideo¹⁰. Como medida de prevención ante una exposición específica a yodo radiactivo puede recurrirse a fórmulas magistrales. Existen diferentes formulaciones válidas, presentando cada una de ellas ventajas para su empleo en distintos escenarios según las características del paciente:

Yoduro potásico: Una de las sustancias químicas con más evidencia de utilidad ante una exposición por yodo radiactivo es la administración de yodo estable en forma de yoduro potásico (KI)¹¹. El estudio de Wolff y Chaikoff de 1948, demostró que niveles plasmáticos elevados de yoduros obtenidos tras su administración oral, pueden reducir la captación de yoduros radioactivos por el tiroides¹². Por ello, la administración precoz de yoduro potásico, que aporta yodo estable, reduce el riesgo derivado de la radiación por la exposición a yodo radiactivo. La acción del KI es rápida y los efectos beneficiosos pueden apreciarse a los 30 minutos de la ingesta. La administración en pocas horas previas o durante el exposición puede reducir la radiación del tiroides hasta un 95%, si bien retrasar el inicio a las 6 horas reduce esta efectividad al 50%¹³. Debido a que la duración del efecto de KI es temporal, es necesario una administración diaria del yodo estable mientras dure el riesgo de contaminación¹¹.

La FDA tiene aprobada en la actualidad una presentación de yoduro potásico en forma de solución oral a concentración de 65 mg/mL¹⁴. En España no se dispone de ninguna presentación comercial, y tampoco es posible el acceso a las mismas como solicitud de medicamentos en situaciones especiales. La única opción comercial de esta molécula son complementos alimenticios empleados como aporte de yodo durante el embarazo, pero las cantidades de yodo incluidas en los mismos son mínimas (~150-200 mcg habitualmente), y por tanto su utilidad es nula como bloqueante del yodo radiactivo¹⁵. Debido a la imposibilidad de acceso a presentaciones comerciales en España, la única opción disponible sería la elaboración de fórmulas magistrales desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria u oficinas de farmacia. La población diana en la que se debe priorizar la administración son los niños, en los que la exposición a un mismo nivel de radiación representa una dosis recibida entre 8-9 veces superior a la de adultos. En cambio, existe discusión sobre su uso en personas mayores de 60 años o adultos con trastornos cardiovasculares¹¹. Las dosis de yoduro potásico recomendadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) son: 130 mg para adultos de 18-40 años, mujeres embarazadas y en lactancia; 65 mg de yoduro para población entre 3 y 18 años; 32.5 mg para niños de entre 1 mes a 3 años y 16,25 mg para neonatos de hasta 1 mes¹⁶. Teniendo en cuenta las dosis recomendadas, el diseño óptimo serían cápsulas elaboradas en dosis de 65 mg. En general, las cápsulas de KI son bien toleradas. Los principales efectos adversos que pueden aparecer son de tipo gastrointestinal (vómitos, diarreas, dolor epigástrico...) o cutáneo (rash), pero con incidencias muy bajas¹⁷.

Solución de lugol al 5%: Como alternativa a las formas sólidas orales, puede prepararse una solución de lugol al 5% útil para pacientes con problemas de deglución o

Figura 1. Medidas farmacológicas disponibles antes una situación de irradiación

para facilitar la dosificación y administración en niños. La composición de esta fórmula es 5 gramos de yodo, 10 gramos de yoduro potásico y agua estéril hasta 100 mL. Su estabilidad protegido de la luz en envase de vidrio topacio y a temperatura inferior a 30°C es de 3 meses¹⁸. La posología recomendada en caso de exposición a yodo radiactivo es de 16 gotas/día (equivalente a 100 mg de yodo activo) en adultos, incluyendo mujeres embarazadas y madres lactantes; 8 gotas/día (50 mg de yodo activo) en niños de 3-12 años; 4 gotas/día (25 mg de yodo activo) en niños de 1 mes a 3 años; y 2 gotas/día (12,5 mg de yodo activo) para menores de 1 mes. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y repetirse diariamente hasta que el riesgo o la exposición hayan terminado¹⁹.

Perclorato: En el caso de pacientes alérgicos al yodo, la alternativa disponible como protección frente a la captación de yodo radiactivo por el tiroides es el perclorato (ClO_4^-). El perclorato es un anión inorgánico que disminuye el transporte activo del yodo al interior del tiroides debido a su mayor afinidad por el transportador de yoduro. El perclorato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal tras la ingestión y se elimina inalterado en orina. Tiene una vida media de 6-8 horas en humanos²⁰. Actualmente no existe comercializada en España ninguna presentación con este principio activo. La única opción comercial a la que podría accederse es una solución oral de perclorato sódico 300 mg/mL a través del portal de Medicamentos en Situaciones Especiales al tratarse de un medicamento extranjero. En ficha técnica cuenta con la indicación de bloqueo tiroideo en pruebas diagnósticas con yodo radiactivo, por lo que aunque no se recoja la indicación en caso de exposición masiva por un evento nuclear, podría ser una alternativa viable²¹. Desde los servicios de Farmacia puede prepararse una solución de perclorato potásico a concentración de 10 mg/mL como fórmula magistral¹⁹. La preparación de la misma se realiza con 2,5 gramos de perclorato potásico que se llevan hasta 250 mL de volumen final utilizando agua estéril, benzoato de sodio y jarabe simple como excipientes. La estabilidad de la solución conservada en envases de vidrio topacio a Tª ambiente es de 6 meses²². Además de la solución de perclorato potásico, también pueden elaborarse cápsulas según la Farmacopea de Estados Unidos²³. La posología de esta fórmula de perclorato potásico es de 20-40 mL/día para adultos; 20 mL/día para niños de 2-12 años; y 10 mL/día para menores de 2 años^{22,24}.

2.2 Medidas preventivas frente a otros radionúclidos frecuentes:

En un accidente nuclear, además del yodo radiactivo también se liberan otra gran variedad de radionúclidos tóxicos. Los más relevantes son el cesio y talio radiactivo cuyo tratamiento preventivo es el azul de Prusia (hierro III hexacianoferrato), junto con el americio, plutonio, curio, indio e iridio para los que se utiliza como tratamiento el pentaacetato de dietilentriamina (DTPA).

Azul de Prusia: Frente al cesio y talio radiactivo está disponible a nivel comercial una presentación de azul de Prusia (Radiogardase®), en forma de cápsulas de 500 mg. La adquisición se realiza como medicamento extranjero a través de la página de la AEMPS de acceso a medicamentos en situaciones especiales. El azul de Prusia corresponde a la molécula de hierro III hexacianoferrato, la cual es insoluble y no se absorbe a través de la mucosa tras la administración oral. Una vez en el tracto gastrointestinal, una cationes monovalentes, siendo la afinidad mayor por aquellos de mayor radio iónico (especialmente cesio y en menor medida el talio). Debido a que el cesio en el organismo experimenta circulación enterohepática, la unión del azul de Prusia con el cesio radiactivo en el intestino tras la eliminación por la bilis evita la reabsorción del cesio e interrumpe el ciclo, favoreciendo su eliminación a través de las heces y por tanto disminuyendo el tiempo de exposición a este radionúclido²⁵.

La posología habitual en caso de una exposición aguda a radiactividad es de 6 cápsulas 3 veces al día para adultos y niños mayores de 12 años, 2 cápsulas 3 veces al día para niños de entre 2-12 años. Estas cápsulas deben tragarse enteras, pero en caso de pacientes con problemas de deglución pueden abrirse y mezclar el contenido con alimentos o líquidos²⁵. El tratamiento con azul de Prusia debe iniciarse lo antes posible. En caso de que esto no sea posible, sigue estando recomendada la administración, aunque haya transcurrido cierto tiempo desde la exposición, ya que se sigue considerando eficaz. La duración del tratamiento debe ser de al menos 30 días, aunque depende de factores como la gravedad de la exposición y el juicio del facultativo. Una vez ha disminuido considerablemente la radiactividad interna, puede reducirse la dosis a 1-2 gramos tres veces al día con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal. Los ensayos realizados en humanos han demostrado que la administración diaria de 3 gramos vía oral reduce la semivida biológica del cesio radiactivo desde 110 días hasta 40 días. En el caso del talio, la reducción es de 8 días a unos 3 días²⁶.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico para determinados radionúclidos frecuentes en eventos nucleares

Radionúclido	Medicamento	Posología habitual	Vía	Presentación	Disponibilidad de materia prima	Ref
Yodo	Yoduro potásico	Adultos de 18-40 años, mujeres embarazadas* y en lactancia: 130 mg/día. Niños de entre 3 y 18 años: 65 mg. Niños de entre 1 mes a 3 años: 32,5 mg. Neonatos de hasta 1 mes: 16,25 mg	Oral	Fórmula magistral	Sí	(16,32)
	Perclorato	Adultos: 200-400 mg /día. Niños de 2-12 años: 200 mg/día. Menores de 2 años: 100 mg/día	Oral	Fórmula magistral	Sí	(22,24, 32)
	Solución de Lugol 5%	Adultos, embarazadas y lactantes: 16 gotas/día. 3-12 años: 8 gotas/día. 1 mes a 3 años: 4 gotas/día . Menores de 1 mes: 2 gotas/día	Oral	Fórmula magistral	Sí	(19,32)
Americio Cobalto Indio Iridio Plutonio	DTPA-Ca	Adultos: 1 gramo/día. Niños menores de 12 años: 14 mg/kg/día**	IV	Comercial (ME)	No	(32-35)
Cesio Talio	Azul de Prusia	1-3 g tres veces al día	Oral	Comercial (ME)	No	(32,36, 37)
Galio	Penicilamina	Adultos: 1-3 cápsulas, 250 mg, tres veces al día	Oral	Comercial	No	(32,38)
Polonio	Dimercaprol	Adultos: 2-3 mg/kg cada 4 h. La primera inyección está limitada a 50 mg	IM	Comercial	No	(32,33)
Tecnecio	Perclorato potásico	Adultos: 200-400 mg. La dosis máxima no debe exceder 1 g	Oral	Fórmula magistral	Sí	(32,39)
Uranio	Bicarbonato sódico	La necesaria para alcalinizar la orina hasta un pH 8-9	IV	Comercial	Sí	(32,40)

*La recomendación para la dosificación del yoduro potásico en caso de embarazadas y mujeres en lactancia puede oscilar entre los 65-130 mg.

**La posología recogida en la tabla hace referencia a las recomendaciones de los CDC, mientras que la ficha técnica no recoge su empleo en niños.

En el ámbito experimental, también se ha probado una técnica in vitro de depuración extracorpórea que ha arrojado resultados prometedores en el aclaramiento de cesio radiactivo (^{137}Cs) del organismo mediante columnas de hemoperfusión recubiertas con azul de Prusia²⁷.

Pentaacetato de dietilentriamina (DTPA): El DTPA puede encontrarse en forma de dos sales distintas, una sal cálcica (Ca-DTPA) y otra de zinc (Zn-DTPA), estando aprobadas para esta indicación desde el 2004 por la FDA²⁸. El DTPA, mediante el intercambio del ión divalente asociado (calcio o zinc), forma quelatos estables con los iones metálicos de americio, plutonio, curio, indio e iridio, por los que presenta mayor capacidad de unión. Posteriormente, estos quelatos son excretados a la orina a través de la filtración glomerular. La eliminación de estos metales no es completa, pero la disminución de sus niveles ayuda a reducir los efectos secundarios de su radiactividad^{29,30}. La eficacia de la sal

cálcica es mayor que la del Zn-DTPA cuando la administración ocurre dentro del primer día tras el inicio de la contaminación interna, por lo que la recomendación en las primeras 24 horas es el empleo de Ca-DTPA. Tras las primeras 24 horas, la eficacia de ambas formas es similar³¹. Transcurridas las 24 horas, de necesitar tratamiento adicional, se recomienda que los adultos reciban el Zn-DTPA. Si no hay disponible Zn-DTPA, los pacientes podrían recibir el Ca-DTPA, pero debido a que compleja elementos minerales necesarios para el organismo, en tratamientos prolongados debe administrarse concomitante suplementos minerales y vitamínicos con zinc^{28,31}.

Actualmente la sal cálcica está como medicamento extranjero a través de la página de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS²⁹. La presentación es una ampolla de 1000 mg en 5 mL, cuya ficha técnica recoge la posología aprobada, sin embargo, las recomendaciones po-

sológicas del CDC varían ligeramente siendo para los adultos 1 ampolla/día y para niños <12 años 14 mg/kg/día. Las mujeres lactantes que se hayan contaminado internamente con plutonio, americio o curio pueden tratarse con el Ca-DTPA o el Zn-DTPA³¹.

La administración del Ca-DTPA puede ser vía intravenosa directa en un bolo de 3-4 minutos, o mediante una perfusión intravenosa intermitente tras dilución en 100-250 mL de suero glucosado al 5%, Ringer lactato o suero salino fisiológico²⁹. Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos...), calambres musculares, o fiebre.

En la tabla 1, se recogen de manera resumida la información previamente descrita para los medicamentos actualmente disponibles para la prevención de los posibles daños causados por los radioisótopos que más frecuentemente se podrían encontrar en un evento nuclear. Además, en la misma, también se recogen otros medicamentos que podrían usarse ante otros elementos radiactivos menos frecuentes³².

3. RADIOPROTECTORES

Los radioprotectores son sustancias capaces de reducir los efectos secundarios de las radiaciones, pudiendo utilizarse tanto como agentes preventivos como de tratamiento⁵. Cada vez se descubren más agentes con potencial radioprotector, sin embargo, la mayoría de las sustancias con capacidad radioprotectora, aún están en estudio y cuentan con pocos ensayos que respalden su eficacia (figura 2). Actualmente el único radioprotector aprobado por la FDA es la amifostina, estando indicado en la protección contra la xerostomía inducida por radiación ionizante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{41,42}.

3.1 Compuestos naturales: Una consideración importante para los radioprotectores utilizados como profilácticos en situaciones de emergencia, es si se pueden tomar de forma segura en dosis repetidas. Este requisito se debe a la incertidumbre de cuándo tendrá lugar la exposición. Por este motivo, este grupo de compuestos presentan una ventaja importante, y es su menor toxicidad⁵.

Flavonoides y antioxidantes: Los flavonoides son los compuestos más ampliamente estudiados debido a su acción antioxidante, antiinflamatoria y a su potencial quelante de metales⁴³. Algunos de estos compuestos, como la curcumina, han sido estudiados en humanos con resultados prometedores⁴⁴. Otro grupo de interés, son los antioxidantes naturales como el selenio y la coenzima Q10, los cuales también tienen un potencial efecto radioprotector respaldado en ensayos en humanos^{43,45}. Se ha observado que la administración combinada de antioxidantes puede tener un efecto sinérgico, así un estudio en niños expuestos al área contaminada de Chernobyl mostró que la administración combinada de tocoferol y ácido lipoico es más eficaz en comparación con la administración de cada uno de los agentes por separado^{46,47}. En la tabla 2 se indican los flavonoides y antioxidantes con estudios en humanos.

Alginato: El poder radioprotector del alginato reside en su capacidad de disminuir la absorción y promover la excreción de Cs y Sr. En un estudio preclínicos, se administraron soluciones de diferentes concentraciones de alginato cálcico (ALA Ca) y alginato sódico (ALA Na) y se midieron las concentraciones plasmáticas de Cs y Sr a los 7 y 14 días. ALA Ca disminuyó los niveles de Sr y Cs, mientras que ALA Na solo tuvo un efecto notorio sobre los niveles de Sr. La Agencia Internacional de Energía Atómica (OIEA) ha recomendado 4 g de ALA Na al día para el tratamiento de pacientes expuestos a grandes cantidades de Sr radiactivo⁴⁸.

Fucus vesiculosus: El fucoïdan es un polisacárido sulfatado purificado de algas pardas que incluye Fucus Vesiculosus y Laminaria Japónica. Posee propiedades antioxidantes y eliminadoras de radicales libres. Además, presenta un alto contenido en yodo. Hay varios estudios que respaldan la capacidad radioprotectora del fucoïdan, en uno de ellos se observó que el día 28 post radiación, en el grupo tratado con fucoïdan la hipoplasia medular era significativamente menor⁴⁹. Otro ensayo demostró que el fucoïdan aumentaba la viabilidad de las células de la médula ósea gracias a un mecanismo de acción basado en la inhibición de la apoptosis (aumento de la expresión de Bcl-2) y la movilización de progenitores hematopoyéticos cuando se administraba una dosis de 50 µg/ml durante 24 horas y posteriormente tenía lugar la exposición⁵⁰.

Figura 2. Radioprotectores naturales y sintéticos más estudiados. Únicamente las sustancias flavonoides y antioxidantes cuentan con estudios en humanos

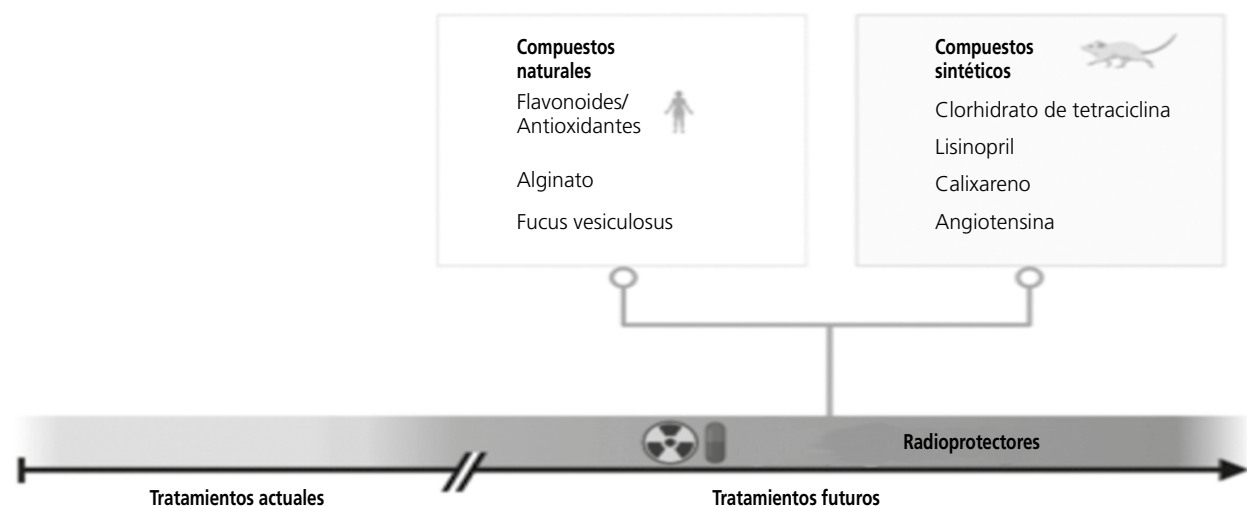


Tabla 2. Compuestos naturales y sintéticos con potencial radioprotector. RUESA* Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas⁷⁸

Compuestos naturales					
Agente	Mecanismo de acción	Estudio	Dosis	RUESA*	Ref
Curcumina	Antiinflamatorio (disminuye NF-B). Eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (NO)	La administración de curcumina protegió a pacientes con cáncer de mama de la dermatitis inducida por la radiación	6 g/día. No se ha encontrado toxicidad a ninguna dosis	Sí	(44,56, 57)
Melatonina	Estimula enzimas antioxidantes. El derivado N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AMFK) elimina ROS. Inhibición de la respuesta inflamatoria (COX 2, iNOS)	Aumento de la supervivencia en el tratamiento de 30 pacientes con glioblastoma sometidos a radioterapia. Reducción de hasta un 90% de la dermatitis en pacientes con cáncer de mama sometidos a radioterapia	20 mg/día. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(58-62)
Diglicósido de secoisolaricresinol (SDG)	Reduce radicales libres. Inhibe apoptosis mediante cambios en miRNAs. Inhibición de la inflamación (NLRP3)	La administración durante 3 semanas de semillas de lino (10% p/b) previa a la radiación torácica alivió la inflamación y redujo la fibrosis. La administración de semillas de lino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico mejoró la neumonitis inducida por la radiación	Sin toxicidad hasta 3 g/kg	No	(63-68)
Selenio	Sinergia con antioxidantes naturales como vit. C y E. Forma parte de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa. Eliminación de ROS	A 39 pacientes sometidos a radioterapia para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello se les administró selenito de sodio a una dosis de 1 mg/día para pacientes sometidos a radioquimioterapia y 0,5 mg/día para pacientes con radioterapia. El tratamiento con selenio reduce la xerostomía y la mucositis con resultados iguales a la amifostina, pero no mejoró la ageusia ni la disfagia	1 mg/día	Sí	(43,45, 69)
Beta caroteno	Reducción de ROS mediante supresión de iNOS y COX 2. Regulación a la baja de mediadores inflamatorios (NF-B). Estimulación de superóxido dismutasa (SOD)	Con la administración de beta caroteno durante 3 meses a 709 niños expuestos a la radiación de Chernóbil se observó una reducción de los marcadores de oxidación	40 mg/día. Dosis muy altas pueden actuar como prooxidante	Sí	(46, 70-72)
Coenzima Q10	Antioxidante. Estimula SOD y catalasa	Mejoría de la neumonitis en pacientes con cáncer de pulmón tras su administración durante 6 meses después de la radioterapia	10-100 mg/kg. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(43,73, 74)
Ácido lipoico	Eliminación de ROS. Reciclaje de eliminadores de ROS como ácido ascórbico, tocoferol y glutatión. Inhibición NF-B. Reduce acetilación de p65 regulando a la baja mediadores fibróticos	La administración de 400 mg de ácido lipoico durante 28 días a niños expuestos a la radiación de Chernóbil redujo los marcadores de estrés oxidativo	400 mg/día. Sin toxicidad hasta 100 mg/kg	Sí	(47, 75-77)
Alginato	Disminuye la absorción y promueve la excreción de Cs y Sr	La administración de alginato cálcico a ratas disminuyó los niveles de Sr y Cs en sangre	4 g	Sí	(48)
Fucus vesiculosus	Antioxidante	En ensayos en ratones, se observó que la administración de Flucoidan disminuía la hipoplasia medular y aumentaba los días de supervivencia	1-100 mg/Kg	No	(49,50)
Compuestos sintéticos					
Agente	Mecanismo de acción	Estudio	Dosis	Presentación comercial	Ref
Clorhidrato de tetraciclina	Disminuye radicales libres	La administración de tetraciclina a ratones de forma previa y posterior a la radiación aumentó la supervivencia. Además, redujo el potencial de membrana mitocondrial, peroxidación de lípidos y protegió el ADN y proteína BSA de los radicales libres	150 mg/kg	Sí	(51)
Lisinopril	Reduce las secuelas pulmonares y renales del síndrome de irradiación masiva	En un estudio en el que se administró lisinopril post-radiación, se observó que a los 114 días tras la radiación, el 88% de las ratas tratadas seguían vivas, mientras que las no tratadas tuvieron que ser sacrificadas. En otro estudio se administró lisinopril junto con una dosis subcutánea única del combo PEG-HGF (estimulador de neutrófilos, glóbulos blancos y plaquetas) 24 h después de la irradiación y se observó una mejor supervivencia en comparación con la administración única de lisinopril	40-60 mg	Sí	(53,54)
Calixareno	Quelante de uranio	La aplicación temprana de nanoemulsiones de calixareno sobre piel de rata excoriada contaminada permitió disminuir el contenido de uranio	Nanoemulsión de concentración 4 mg/g	No	(52)
Angiotensina	La angiotensina II participa en la proliferación y diferenciación de CD34+ a través del receptor AT1	La administración de angiotensina post-radiación durante 30 días aumentó la supervivencia y el número de progenitores hematopoyéticos	100 µg/kg/día	No	(55)

3.2 Compuestos sintéticos: En este grupo se incluye un número más reducido de agentes con un mecanismo de acción muy variado. En la tabla 2, se recogen los compuestos sintéticos más estudiados, su dosis y disponibilidad como materia prima de cara a su utilización potencial como formulación magistral en caso de necesidad.

Clorhidrato de tetraciclina: La administración de tetraciclina a ratones de forma previa a una radiación de 8 Gy, proporcionó una supervivencia del 87,5%, mientras que cuando la administración se retrasaba 24 horas tras las radiación, se reducía la supervivencia al 35%. Se observó que la inyección intraperitoneal de clorhidrato de tetraciclina previamente a la radiación disminuyó los radicales libres, lo que se tradujo en una disminución del potencial de membrana mitocondrial y peroxidación lipídica a nivel cerebral⁵¹.

Calixareno: Se ha mostrado su utilidad radioprotectora al compararse el uranio absorbido a través de la piel, cuando se descontaminaba con una microemulsión cargada con calixareno frente a agua jabonosa⁵². La aplicación temprana de las nanoemulsiones de calixareno sobre piel de rata excoriada contaminada permitió disminuir el contenido de uranio en alrededor de un 85% en fémures, 95% en riñones y 93% en orina. Además, se observó que el agua jabonosa favorece la difusión transcutánea del uranio en ausencia del estrato córneo⁵².

Lisinopril: En un estudio en el que se administró lisinopril después de 114 días tras la radiación, el 88% de las ratas tratadas seguían vivas, mientras que las no tratadas tuvieron que ser sacrificadas⁵³. Además, otro estudio evaluó la eficacia del lisinopril administrado con estimuladores de colonias. Se administró una dosis subcutánea única de PEG-HGF (estimulador de neutrófilos, glóbulos blancos y plaquetas) 24 horas después de la irradiación seguida de lisinopril (60 mg/L en ratones o 40 mg/L en ratas) en el agua de bebida a partir del día 7 después de la radiación y se continuó la administración durante toda la duración del estudio. La combinación mejoró la supervivencia a los 150 días hasta el 100% en comparación con el lisinopril solo⁵⁴.

Angiotensina: En un estudio realizado en ratas se administró 100 µg/kg/día de angiotensina mediante inyección subcutánea a las 48 h post radiación y desde este instante hasta el día 30. Posteriormente se realizó la necropsia en la cual se extrajo médula ósea para evaluar los progenitores hematopoyéticos. Se obtuvieron datos que reflejaron una mayor supervivencia (del 60% a más del 90%), además, la administración de angiotensina aumentó los progenitores hematopoyéticos en más de tres veces⁵⁵.

CONCLUSIONES

Ante un evento que suponga una exposición masiva a radiactividad, el soporte vital y la distancia respecto al punto de impacto es lo prioritario. Sin embargo, el papel de la Farmacia Hospitalaria desempeña un importante papel en dos aspectos claves para protegerse ante la radiación: por un lado, al encargarse de la gestión integral farmacoterapéutica de medicamentos comerciales utilizados en condiciones especiales, y por otro en la elaboración de medicamentos individualizados como fórmulas magistrales. En la presente revisión se presentan los tratamientos preventivos y/o paliativos frente a las exposiciones radioactivas procedentes de los radionuclidos de yodo, cesio, talio, galio, polonio, tecnecio o uranio, estando actualmente disponibles para su tratamiento 6 medicamentos comercializados y 4 fórmulas

magistrales que deberían formar parte de un stock de emergencia en lugares cercanos amenazados por la exposición radioactiva. Por otra parte, existen 9 compuestos naturales que por sus propiedades antioxidante, antiinflamatoria y/o potencial quelante de metales podrían utilizarse como radioprotectores en este tipo de eventos, estando la mayoría disponibles registrados como materia prima y siendo por tanto valorable su elaboración como formulación magistral.

Financiación: Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la Axencia Galega Innovación (Grupos de Crecimiento Potencial IN607B2020/11). Fernández-Ferreiro A agradece al Instituto de Salud Carlos III la financiación del contrato JR18/00014.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Diario de Hiroshima. Hachiya, Michihiko 978-84-7506-723-0 [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.todostuslibros.com/libros/diario-de-hiroshima_978-84-7506-723-0.
2. Remington. Nociones fundamentales de radioisótopos de uso médico. 14a Ed. Vol. 1. 529-552 p.
3. What would happen if a nuclear bomb went off in your backyard? [Internet]. Outrider. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://outrider.org/nuclear-weapons/interactive/bomb-blast>.
4. Andresz S, Morgan J, Crouail P, Vermeersch F. Conclusions and recommendations from the 17th Workshop of the European ALARA Network «ALARA in emergency exposure situations». J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot. marzo de 2018;38(1):434-9.
5. Walker RI. Requirements of radioprotectors for military and emergency needs. Pharmacol Ther. 1988;39(1-3):13-20.
6. Ruibal Morell Á. La biología en la medicina nuclear e imagen molecular oncológica [Internet]. GE Healthcare; 2019 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/23807>.
7. Enciclopedia de tecnología química. Kirk-Othmer. Limusa. 1998. ISBN: 986-18-5576-0.
8. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Equipo START [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/EquipoSTART/home.htm>.
9. Steinhäuser G, Brandl A, Johnson TE. Comparison of the Chernobyl and Fukushima nuclear accidents: a review of the environmental impacts. Sci Total Environ. 1 de febrero de 2014;470-471:800-17.
10. Sources, effects and risks of ionizing radiation, UNSCEAR 2013 Report, Volume II: Scientific Annex B - Effects of radiation exposure of children (PDF). United Nations; 2014.
11. Agopiantz M, Elhanbali O, Demore B, Cuny T, Demarquet L, Ndiaye C, et al. Thyroid side effects prophylaxis in front of nuclear power plant accidents. Ann Endocrinol. 2016;77(1):1-6.
12. Wolff J, Chaikoff IL. The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat. Endocrinology. septiembre de 1948;43(3):174-9.
13. Schlumberger M, Le Guen B. [Nuclear-power-plant accidents: thyroid cancer incidence and radiation-related health effects from the Chernobyl accident]. Med Sci MS. septiembre de 2012;28(8-9):746-56.
14. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=206211>.
15. Tiroides, radioactividad y yodo: qué debes saber [Internet]. 2022 [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/curiosidades/tiroides-radioactividad-y-yodo-que-debes-saber>.
16. Yoduro de potasio (KI) CDC [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/ki.htm>.
17. Zanzonico PB, Becker DV. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by 131I from radioactive fallout. Health Phys. junio de 2000;78(6):660-7.
18. Formulario Nacional. Monografía: Lugol solución fuerte. En 2007. p. 411-4.
19. Fernández Ferreiro A, González Barcia M, Concheiro Nine ME. Papel de la formulación magistral en la prevención del cáncer de tiroides en personas ex-

- puestas a radiactividad. 56o Congreso SEFH. Santiago de Compostela. 2011.
20. Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2010;24(1):133-41.
21. Ficha Técnica Irenat 300 mg/ml, gotas orales. 2011.
22. Milap C, Nahata, Vinita B. Pai. Potassium Perchlorate. En: *Pediatric Drug Formulations*. 6a. Harvey Withney Books Company; 2011.
23. United States Pharmacopeial Convention, Committee of Revision. *The United States Pharmacopeia ; The National Formulary*. Vol. 2. Rockville, Maryland: United States Pharmacopeial Convention; 2017. 3600 p.
24. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):89-105.
25. Ficha técnica Radiogardase®. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). 2008.
26. Azul de Prusia | CDC [Internet]. 2020 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/prussianblue.htm>.
27. Verzijl JM, Wierckx FC, van Dijk A, Glerum JH. In vitro binding of radiocesium to Prussian Blue coated strips and Prussian Blue containing hemoperfusion columns as a potential tool for the treatment of persons internally contaminated with radiocesium. *Artif Organs.* enero de 1995;19(1):86-93.
28. Center for Drug Evaluation and Research. FDA approves drugs to treat internal contamination from radioactive elements. FDA [Internet]. 11 de marzo de 2018 [citado 25 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/fda-approves-drugs-treat-internal-contamination-radioactive-elements>.
29. Ficha Técnica Ditripentat-Heyl (DTPA). Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. 2015.
30. Food and Drug Administration. Ficha Técnica Ca-DTPA. 2013.
31. DTPA (pentaacetato de dietilentriamina) | CDC [Internet]. 2020 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/es/dtpa.htm>.
32. International Atomic Energy Agency. Medical management of radiation injuries. Safety reports series. No 101. 2020.
33. Medical management of persons internally contaminated with radionuclides in a nuclear or radiological emergency [Internet]. IAEA; 2019 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.iaea.org/publications/12230/medical-management-of-persons-internally-contaminated-with-radionuclides-in-a-nuclear-or-radiological-emergency>.
34. Report No. 156 – Development of a biokinetic model for radionuclide-contaminated wounds for their assessment, dosimetry and treatment (2006) - NCRP | Bethesda, MD [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-156-development-of-a-biokinetic-model-for-radionuclide-contaminated-wounds-for-their-assessment-dosimetry-and-treatment-2006/>.
35. Report No. 161 II – Management of persons contaminated with radionuclides: scientific and technical bases (2008) - NCRP | Bethesda, MD [Internet]. 2018 [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-161-ii-management-of-persons-contaminated-with-radionuclides-scientific-and-technical-bases/>.
36. Lipsztein JL, Bertelli L, Oliveira CA, Dantas BM. Studies of Cs retention in the human body related to body parameters and Prussian blue administration. *Health Phys.* enero de 1991;60(1):57-61.
37. Farina R, Brandão-Mello CE, Oliveira AR. Medical aspects of 137Cs decorporation: the Goiânia radiological accident. *Health Phys.* enero de 1991;60(1):63-6.
38. Armed Forces Radiobiology Research Institute. Medical management of radiological casualties. Military Medical Operations. 2010.
39. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for toxic substances and disease registry. Toxicological profile for perchlorates. 2008;299.
40. Army Techniques Publication. Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties. 2014.
41. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol.* junio de 2003;4(6):378-81.
42. Ficha técnica Ethylol® Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). 2017.
43. Yahyapour R, Shabeeb D, Cheki M, Musa AE, Farhood B, Rezaeyan A, et al. Radiation protection and mitigation by natural antioxidants and flavonoids: implications to radiotherapy and radiation disasters. *Curr Mol Pharmacol.* 2018;11(4):285-304.
44. Ryan JL, Heckler CE, Ling M, Katz A, Williams JP, Pentland AP, et al. Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat Res.* julio de 2013;180(1):34-43.
45. Büntzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mücke R, et al. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities. Results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res.* 1 de mayo de 2010;30(5):1829-32.
46. Effect of natural beta-carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9840488/>.
47. Korkina LG, Afanas'ef IB, Diplock AT. Antioxidant therapy in children affected by irradiation from the Chernobyl nuclear accident. *Biochem Soc Trans.* agosto de 1993;21 (Pt 3)(3):314S.
48. Alginate enhances excretion and reduces absorption of strontium and cesium in rats - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318531/>.
49. Byon YY, Kim MH, Yoo ES, Hwang KK, Jee Y, Shin T, et al. Radioprotective effects of fucoidan on bone marrow cells: improvement of the cell survival and immunoreactivity. *J Vet Sci.* diciembre de 2008;9(4):359-65.
50. Protective effects of fucoidan against -radiation-induced damage of blood cells - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544730/>.
51. Tetracycline hydrochloride: A potential clinical drug for radioprotection - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763761/>.
52. Grivès S, Phan G, Bouvier-Capely C, Suhard D, Rebière F, Agarande M, et al. Compared in vivo efficiency of nanoemulsions unloaded and loaded with calixarene and soapy water in the treatment of superficial wounds contaminated by uranium. *Chem Biol Interact.* 1 de abril de 2017;267:33-9.
53. Delayed effects of acute radiation exposure (deare) in juvenile and old rats: mitigation by lisinopril - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624354/>.
54. Taliaferro LP, Cassatt DR, Horta ZP, Satyamitra MM. Meeting report: a poly-pharmacy approach to mitigate acute radiation syndrome. *Radiat res.* 1 de octubre de 2021;196(4):436-46.
55. Rodgers KE, Espinoza T, Roda N, Meeks CJ, Hill C, Louie SG, et al. Accelerated hematopoietic recovery with angiotensin-(1-7) after total body radiation. *Int J Radiat Biol.* junio de 2012;88(6):466-76.
56. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* septiembre de 2015;83:111-24.
57. Eight weeks of a high dose of curcumin supplementation may attenuate performance decrements following muscle-damaging exercise - PMC [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683062/>.
58. Bhatia AL, Manda K. Study on pre-treatment of melatonin against radiation-induced oxidative stress in mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* septiembre de 2004;18(1):13-20.
59. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* enero de 2004;36(1):1-9.
60. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* octubre de 2016;61(3):253-78.
61. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L, Barni S, Tancini G, Fossati V, et al. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology.* febrero de 1996;53(1):43-6.
62. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for prevention of breast radiation dermatitis: a phase II, prospective, double-blind randomized trial. *Isr med assoc J IMAJ.* abril de 2016;18(3-4):188-92.
63. Prasad, K. Antioxidant activity of secoisolariciresinol diglucoside-derived metabolites, secoisolariciresinol, enterodiol, and enterolactone. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* octubre de 2000;9(4):220-5.
64. Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, Thompson LU. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem.* diciembre de 1999;202(1-2):91-100.
65. Gamma-irradiation produces active chlorine species (ACS) in physiological solutions: Secoisolariciresinol diglucoside (SDG) scavenges ACS - A novel mechanism of DNA radioprotection - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27261092/>.
66. Christofidou-Solomidou M, Pietrofesa R, Arguiri E, McAlexander MA, Witwer KW. Dietary flaxseed modulates the miRNA profile in irradiated and non-irradiated murine lungs: a novel mechanism of tissue radioprotection by flaxseed. *Cancer Biol Ther.* julio de 2014;15(7):930-7.
67. Berman AT, Turowski J, Mick R, Cengel K, Farnese N, Basel-Brown L, et al.

Dietary flaxseed in non-small cell lung cancer patients receiving chemoradiation. *J Pulm Respir Med.* 30 de agosto de 2013;3(4):154.

68. Dietary flaxseed prevents radiation-induced oxidative lung damage, inflammation and fibrosis in a mouse model of thoracic radiation injury - PubMed [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18981722/>.

69. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science.* 9 de febrero de 1973;179(4073):588-90.

70. Paiva SA, Russell RM. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr.* octubre de 1999;18(5):426-33.

71. Bai SK, Lee SJ, Na HJ, Ha KS, Han JA, Lee H, et al. beta-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF-kappaB activation. *Exp Mol Med.* 31 de agosto de 2005;37(4):323-34.

72. Palozza P. Can beta-carotene regulate cell growth by a redox mechanism? An answer from cultured cells. *Biochim Biophys Acta.* 30 de mayo de 2005;1740(2):215-21.

73. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol.* septiembre de 2007;37(1):31-7.

74. Modi K, Santani DD, Goyal RK, Bhatt PA. Effect of coenzyme Q10 on catalase activity and other antioxidant parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res.* enero de 2006;109(1):25-34.

75. Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of alpha-lipoic acid and alpha-tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* noviembre de 1999;27(9-10):1114-21.

76. Jeong BK, Song JH, Jeong H, Choi HS, Jung JH, Hahm JR, et al. Effect of alpha-lipoic acid on radiation-induced small intestine injury in mice. *Oncotarget.* 22 de marzo de 2016;7(12):15105-17.

77. Ryu SH, Park EY, Kwak S, Heo SH, Ryu JW, Park J hong, et al. Protective effect of -lipoic acid against radiation-induced fibrosis in mice. *Oncotarget.* 20 de enero de 2016;7(13):15554-65.

78. Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/distribucion-de-medicamentos/principios-activos-fabricacion-importacion-distribucion/ruesa/?lang=gl>.



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

Estudio sobre el diagnóstico situacional de la Política Nacional de Medicamentos de Panamá

CONTE VALDES E¹, CREDIDIÓ DIXON I², CASTILLERO DONOSO G², ZAMORANO CASTILLERO C³, ATENCIO E¹, GÓMEZ QUINTERO B¹

1 Departamento de Investigación y Evaluación de Tecnología Sanitaria del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. Panamá (República de Panamá)

2 Ministerio de Salud de Panamá

3 Caja de Seguro Social. Panamá

Fecha de recepción: 23/09/2021 - Fecha de aceptación: 19/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300014>

RESUMEN

Objetivo: Recopilar y analizar información referente a la situación de la Política Nacional de Medicamentos de Panamá en los años 2018-2019.

Métodos: Se trata de un estudio descriptivo relacionado con el diagnóstico situacional y cumplimiento de los objetivos y principios en que se basa la Política Nacional de Medicamentos (PNM) de acuerdo a sus fundamentos legales. Se confeccionó una encuesta en base a los componentes, lineamientos y estrategias plasmados en la PNM relacionada con el sector farmacéutico tanto público como privado. De una lista de contactos de correos se escogieron destinatarios relacionados con el tema y se les aplicó la encuesta a través de la plataforma Survey Monkey.

Resultados: Contestaron 230 personas donde el 65% eran

mujeres, el grupo etario que más participó fue el de 51 a 55 años, el 54,3% fueron farmacéuticos. El 84% de los entrevistados contestó que sí se había creado la Comisión Nacional de Medicamentos de Panamá. El 90% indicó que existía marco regulatorio dirigido a la vigilancia de la calidad de medicamentos. El 78% informaron que hay un intercambio de información y alertas tempranas con el uso de medicamentos a nivel nacional.

Conclusiones: Este diagnóstico situacional no estuvo orientado a examinar, corregir o calificar los esfuerzos que se hayan podido realizar para el desarrollo de la Política Nacional de Medicamentos, dándonos la concepción general que tuvieron los encuestados sobre la misma, considerando que este ejercicio fue realizado en los años 2018-2019. Le corresponde al ente rector proponer una evaluación propia de la PNM.

Palabras clave: **Política de Medicamentos, acceso, uso racional, calidad.**

Study on the situational diagnosis of the National Drug Policy of Panama

SUMMARY

Objective: Collect and analyze information regarding the situation of the National Drug Policy of Panama in 2018-2019.

Methods: It's a descriptive study related to the situational diagnosis and fulfillment of the objectives and principles on which the National Drug Policy (PNM) is based according to its legal foundations. A survey was prepared based on the components, guidelines and strategies set out in the PNM related to the phar-

maceutical sector, both public and private. From a list of email contacts, recipients related to the topic were chosen and the survey was applied to them through the Survey Monkey platform.

Results: 230 people answered where 65% were women, the age group that most participated was 51 to 55 years old, 54.3% were pharmacists. 84% of those interviewed answered that the National Drug Commission of Panama had been created. 90% indicated that there was a regulatory fra-

mework aimed at monitoring the quality of drugs. 78% reported that there is an exchange of information and early warnings with the use of drugs at the national level.

Conclusions: This situational diagnosis was not aimed at examining, correcting or qualifying the efforts that could have been made for the development of the National Drug Policy, giving us the general conception that the respondents had about it, considering that this exercise was carried out in the years 2018-2019. It is up to the governing body to propose its own evaluation of the PNM.

Key words: **Medicines Policy, access, rational use, quality.**

INTRODUCCIÓN

Una Política Nacional de Medicamentos (PNM) o una política farmacéutica nacional es un compromiso con un objetivo y una guía de acción expresando las metas a mediano y largo plazo establecidas por el gobierno para el sector farmacéutico, e identifica las estrategias principales para alcanzarlas tanto en el sector público como privado. Es a través de esa política que las autoridades gubernamentales pueden establecer prioridades y metas en el sector salud, coordinar las diversas actividades relacionadas con los medicamentos mediante la vinculación de los distintos sectores interesados.

En 1975 la Asamblea Mundial de la Salud, en su resolución WHA28.66, solicitó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estableciese medios para ayudar a los Estados Miembros a formular políticas farmacéuticas nacionales y a apoyar a los países a aplicar estrategias tales como la selección de medicamentos esenciales y la adquisición correcta de medicamentos de calidad basada en las necesidades sanitarias¹.

En el caso particular de Panamá, el interés y esfuerzo de los diversos gobiernos en diferentes periodos de su historia por resolver los problemas relacionados con la disponibilidad y accesibilidad a medicamentos se ven reflejados en diferentes normativas, empezando con la Constitución Política de la República de Panamá que en su artículo 111 establece que “el estado desarrollará una política nacional de medicamentos que promueva la producción, disponibilidad, accesibilidad, calidad y control de los medicamentos para toda la población del país”².

La Ley No.1 de 10 de enero de 2001 “Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana”, la cual señala entre sus objetivos; facilitar y agilizar, en el sector público, la adquisición de los productos regulados por esta ley³, la Resolución No. 632 de 30 de junio de 2009 que crea la PNM⁴ y finalmente la Ley 109 de 12 de noviembre de 2019 por la cual se adopta la Política Nacional de Medicamentos de Panamá, basada en los componentes y conceptos de la resolución ministerial inicial y dándole el carácter legal a lo dispuesto en la política como tal⁵.

La Política Nacional de Medicamentos de Panamá, está fundamentada en siete componentes básicos: el acceso a los medicamentos, calidad, eficacia y vigilancia de la seguridad de los medicamentos, uso racional, investigación, recursos humanos, propiedad intelectual, monitoreo y evaluación del desarrollo de la Política Nacional de Medicamentos, estableciendo lineamientos y estrategias para fortalecer el acceso, favorecer el desarrollo de los servicios farmacéuticos, racionalizar el gasto farmacéutico, reforzar la gestión del suministro, así como fortificar el sistema de vigilancia y control de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos⁴.

Gastos en medicamentos

Una política farmacéutica no puede estar dissociada a los aspectos de acceso y costo de los medicamentos. En ese sentido es importante mencionar el gasto en medicamentos en los diferentes sistemas de salud en Panamá y en diversos países del mundo.

Un estudio muestra la situación del gasto farmacéutico en las principales economías mundiales, donde se destaca que los países con mayor gasto farmacéutico como porcentaje del Producto Interno Bruto (PIB) son Hungría, Grecia, Eslovaquia y Estados Unidos, con tasas del 2,63%, 2,60%, 2,18% y 2,7%. Los que menor porcentaje sobre el PIB pre-

sentan son Luxemburgo, Noruega, Dinamarca y Chile con porcentajes del 0,56%, 0,64%, 0,73% y 0,95% respectivamente. España ocupa la zona medio alta de la tabla, con un gasto farmacéutico total que supone el 1,62% del PIB⁶.

Se estimaba que para el año 2017, en volumen, Estados Unidos era el país que más gastaba en medicamentos del mundo, con 240.700 millones de euros, seguido de Japón con 81.600 millones y China con 59.900 millones. En cuarto lugar aparece el primer país europeo, Alemania, con una cifra de 30.900 millones, seguido de Francia con 26.900 millones. Las cifras más modestas las presentan Corea del Sur, India y Rusia que muestran cifras con 8.300, 10.300 y 12.500 millones de euros respectivamente⁷.

El Gasto Farmacéutico Total (GFT) en Panamá en 2010 fue de 209 millones de dólares; esto es un GFT per cápita de US\$ 61,4. El GFT supone el 0,46% del PIB y el 4,42% del Gasto Total en Salud (GTS). El gasto público total en medicamentos fue de 145 millones de dólares, que representa el 69,28% del GFT, lo anterior se traduce en un gasto público en medicamentos per cápita de US\$ 42,57. El gasto privado total en medicamentos en 2010 fue de 64,3 millones de dólares⁸.

En un estudio realizado por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES), sobre el gasto de bolsillo en medicamentos esenciales del 2014 para los distritos de Panamá, Colón, San Miguelito y David dio como resultado que el 16,5% de los entrevistados manifestaron no tener disponibilidad de medicamentos al momento de solicitarlos. El 61,0% manifestó no poder comprar los medicamentos por su alto precio, mientras que 21,0% indicó que no los adquiere con receta. Estos resultados dejan en claro que existen problemas de acceso, abastecimiento y uso racional de los medicamentos⁹.

Las políticas farmacéuticas establecidas en los diversos países son sometidas a criterios de supervisión y evaluación, tal como lo señala el Ministerio de Salud de El Salvador, que permita la valoración del progreso de sus objetivos, el cumplimiento de las metas y la adopción de medidas correctivas para orientar los planes a futuro. De lo anterior se derivan acciones, indicadores, responsables y se establecerá un cronograma de acuerdo a prioridades y diseñar un sistema de supervisión que revise el grado de cumplimiento de las actividades¹⁰.

El principal objetivo del desarrollo de esta investigación es recopilar y analizar información referente a la situación de la Política Nacional de Medicamentos de Panamá en los años 2018-2019 a través de la revisión de las actividades relacionadas a los diversos componentes tanto a nivel público y privado, como también ofrecer información al Ministerio de Salud para contribuir a dar cumplimiento y reorientar los objetivos y principios en que se basa la Política Nacional de Medicamentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El Universo de esta investigación incluye el sector farmacéutico del sistema de salud público y privado en Panamá.

Tipo de estudio: descriptivo, se trata del desarrollo de una línea de investigación relacionada con el diagnóstico situacional y cumplimiento de los objetivos y principios en que se basa la Política Nacional de Medicamentos.

La base teórica para el desarrollo del proyecto es el documento Política Nacional de Medicamentos sustentada mediante la Resolución No. 632 de 30 de junio de 2009, para dar cumplimiento al monitoreo y evaluación, que para

el año 2018 estaba vigente ya que no existía la ley 109 de 12 de noviembre de 2019.

Este proyecto se enmarca igualmente dentro de las directrices establecidas por los Lineamientos y Políticas de Salud 2016-2025 del Ministerio de Salud y la Agenda Nacional de Prioridades de Investigación para la Salud 2016-2025 en lo referente a los lineamientos y objetivos relacionados a los medicamentos¹¹.

Recolección de datos e información relacionada con la situación de la PNM

- La encuesta confeccionada fue el producto del trabajo de una comisión integrada por funcionarios del Ministerio de Salud a través de la Dirección de Planificación y la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas (DNFD), de la Caja de Seguro Social (CSS), y del Departamento de Investigación y Evaluación de Tecnología Sanitaria del ICGES.

- La misma se estructuró desde los componentes, lineamientos y estrategias plasmados en la Política Nacional de Medicamentos de Panamá creada en el año 2009.

- La aplicación de la encuesta fue por área temática dirigida a personas relacionadas con el sector farmacéutico en el ámbito público y privado escogidas de una lista de contactos de correos electrónicos relacionados con el tema de los medicamentos y que pudieran colaborar para la recolección de la información.

- El cuestionario se aplicó a través de la plataforma Survey Monkey donde la persona recibía la encuesta, aceptaba o no participar y la iba llenando conforme a las preguntas formuladas.

- Se realizaron dos (2) rondas de aplicación de encuesta con la intención de obtener la mayor cantidad de participantes posibles al momento de valorar los resultados.

- Luego de un periodo de 4 meses se trabajó para levantar la información con las encuestas contestadas y recibidas vía correo electrónico.

Para la realización de los análisis de datos se utilizaron los siguientes softwares: Survey Monkey Encuestas con sus licencias respectivas y Excel para la captura, procesamiento y análisis de los resultados.

Aspectos éticos

A los destinatarios participantes de la encuesta, se les envió un mensaje antes de iniciar la encuesta de manera que pudiera ilustrarse del objetivo de la misma y su disposición o no de participar, describiendo brevemente los lineamientos y estrategias para el desarrollo de los siete componentes descritos en la PNM. Igualmente se indicó que esta encuesta de opinión es voluntaria, no se pedían nombres, ni identificaciones, ni lugares de trabajo. Las opciones de respuestas fueron de sencilla escogencia: Sí, No, No sé y en algunas preguntas pudo escoger varias opciones como respuesta.

RESULTADOS

Se envió la encuesta a un total de 810 destinatarios de correos electrónicos. Para el final de noviembre de 2018 se recibieron un total de 152 respuestas de personas que habían llenado la encuesta. En febrero 2019, se aplicó una segunda ronda, obteniendo un total de 230 participantes finalmente en la encuesta.

Como se aprecia en la figura 1 se describe la distribución de los participantes en la encuesta de acuerdo al sexo. La clasificación por rango de edad se aprecia en la figura 2. Las profesiones u ocupaciones que tenían las personas que

participaron en la encuesta se observa en la figura 3 y finalmente en la figura 4 se muestra la distribución por grupo de años de ejercicio profesional.

A continuación presentamos la información más relevante extraída de las 213 preguntas que constituían la encuesta, destacando que fueron respuestas dadas para finales del 2018 y principios de 2019.

Componente

Acceso: favorecer el acceso

- El 75% de los encuestados contestó que se ha elaborado la lista nacional de medicamentos esenciales.

- El 44% de los encuestados dijo no saber que se ha elaborado la lista de medicamentos especializados, de alto costo y de difícil adquisición.

- El 43% contestó que se han confeccionado protocolos de atención y guías farmacoterapéuticas.

- El 84% de los entrevistados contestó que se había creado la Comisión Nacional de Medicamentos de Panamá (CONAMEP) y cuando se pregunta si la CONAMEP está funcionando, el 60% contestó afirmativamente.

Acceso: promover el uso de medicamentos genéricos

- El 42% contestó afirmativamente que la DNFD recibe apoyo del Ministerio de Salud para desarrollar solidez técnica y transparencia y así cumplir con sus funciones de estándares de calidad.

- El 42% dijo que no se han fortalecido los controles pre-registro.

- El 43% indicó que sí se ha fortalecido el proceso de análisis pos-registro.

- El 63% de las personas encuestadas dijeron que no se ha promocionado la producción nacional de medicamentos genéricos.

Acceso: sistema de suministro

- El 57% indicó que se han adoptado medidas para mejorar la eficiencia del sistema de suministro y un 23% opinó que se hacen compras conjuntas de medicamentos.

- El 49% indicó que su institución tiene definida las fuentes de financiamiento para la adquisición de medicamentos.

- El 62% de los encuestados precisó que el presupuesto anual para la adquisición de medicamentos se basa en datos históricos.

- El 75% señaló que existen normas de buenas prácticas de almacenamiento.

Acceso: mecanismo de contención de costos

- El 43% de los encuestados contestó que se han realizado negociaciones conjuntas entre países sobre los precios de los medicamentos.

- El 57% contestó que se están utilizando mecanismos regionales para la adquisición de medicamentos (fondo estratégico, OPS, otras entidades, etc.)

- El 61% dijo desconocer la existencia del Observatorio Regional de Medicamentos.

Calidad, eficacia y vigilancia de la seguridad garantía de la calidad de los medicamentos

- El 90% de los entrevistados contestó que se tenía un marco regulatorio dirigido a la vigilancia de la calidad de los medicamentos.

Figura 1. Distribución de encuestados de acuerdo al sexo, Panamá 2018

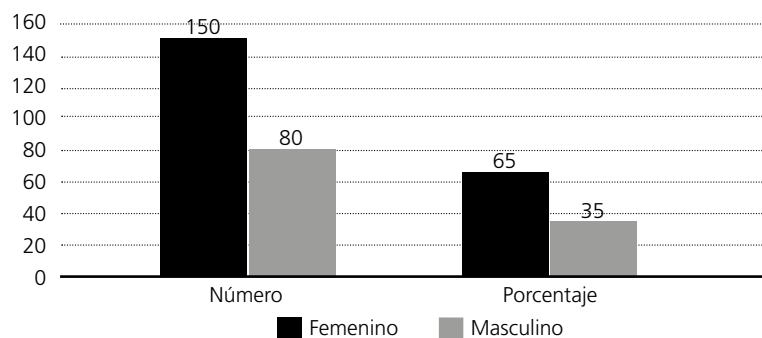


Figura 2. Distribución de encuestados por rango de edad, Panamá 2018

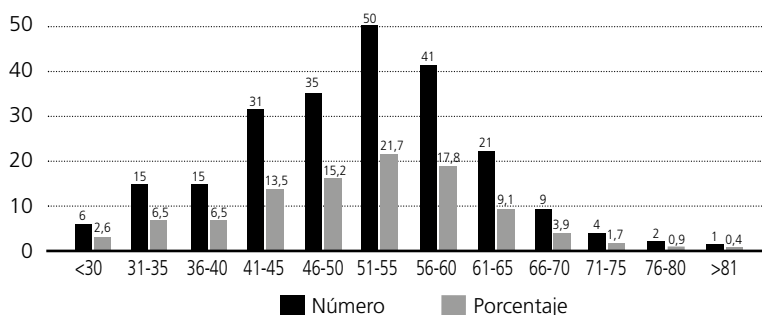


Figura 3. Distribución de profesiones u ocupaciones de los encuestados, Panamá 2018

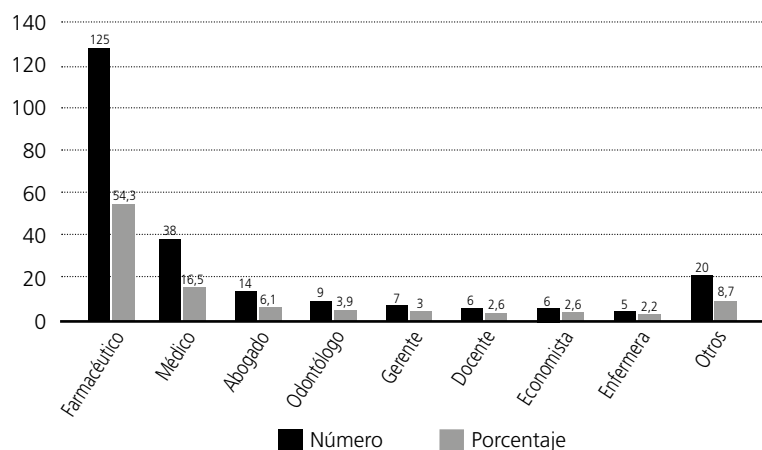
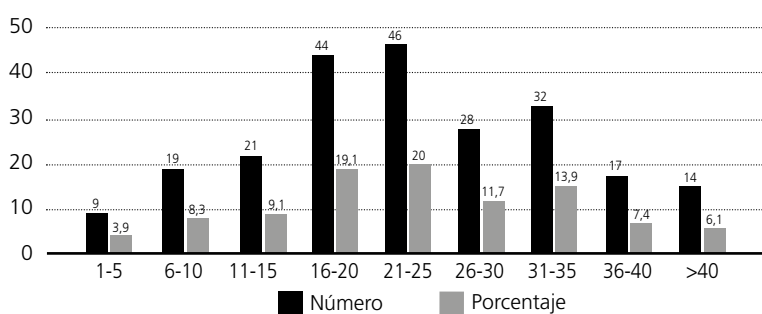


Figura 4. Distribución por grupo de años de ejercicio profesional de los encuestados, Panamá 2018



- El 67% de los encuestados apreció que se aplica el marco regulatorio en función de las actividades de vigilancia de la calidad de los medicamentos.

- El 67,4% de los encuestados observaron que el Departamento de Registro Sanitario había desarrollado un sistema de información, seguido de Farmacovigilancia con 66,6%.

- El 70% indicó que se habían establecido alianzas con otras instituciones para combatir la falsificación de medicamentos y el comercio ilegal de medicamentos.

Calidad, eficacia y vigilancia de la seguridad de medicamentos

- El 84% indicó que las actividades de capacitación estaban dirigidas hacia farmacovigilancia y hacia la bioequivalencia.

- El 43% opinaron que se ha desarrollado el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y que ese desarrollo se ha dado a nivel central con un 74% en la DNFD y un 54% a nivel de la CSS.

- El 65% indica que se han creado los Comités Locales de Farmacoterapia y Farmacovigilancia en la CSS.

- El 88% señaló que hay acceso a la información relacionada con alertas de medicamentos.

- El 86% señaló que los Centros de Información de Medicamentos y Tóxicos están ubicados en la Universidad de Panamá (Facultades de Medicina y Farmacia).

Uso racional de los medicamentos

- El 35% contestó que se habían elaborado Buenas Prácticas de Prescripción y un 44% manifestó que estaban elaboradas las Buenas Prácticas de Dispensación.

- El 44% dijo que no se ha realizado un control eficaz de las acciones de publicidad de medicamentos.

- El 48% dijo que no se prestan las acciones de atención farmacéutica en los servicios farmacéuticos en los niveles de atención.

Investigación

- El 40% de las personas opinan no saber si se han desarrollado sistema de información sobre los protocolos de investigaciones.

- El 53% confesó no saber si el Comité Nacional de Bioética de la Investigación da a conocer los resultados de los protocolos de investigación desarrollados.

- El 42% indicó que se han establecidos convenios para la integración de la investigación-docencia-servicios de salud, especificando al ICGES con un 51%.

- El 39% de las personas opinaron que sí se habían realizado estudios de utilización de medicamentos en Panamá y un 58% opinó que no sabía nada de sus resultados.

Recursos humanos

- El 46% aceptó que se ha actualizado el diagnóstico situacional del recurso humano a nivel nacional.
- El 43% afirmó que se habían hecho actividades para el desarrollo del conocimiento, competencias, habilidades y destrezas del recurso humano en salud.
- El 56% dijo que se habían hecho las adecuaciones de las carreras de farmacia en las universidades y que en el caso de la Universidad de Panamá era del 95%.
- El 50% de los encuestados dijeron que no se ha elaborado el plan estratégico de capacitación del recurso humano farmacéutico.

Propiedad intelectual

- El 49% opinaron que no saben si se han modificados las disposiciones legales en el área de salud relacionadas a la adopción de medidas de protección de la salud pública.
- El 47% opinaron no saber en cuanto al desarrollo de programas para el apoyo a la innovación tecnológica en salud.
- El 46% de los encuestados indicó desconocer sobre capacitaciones hechas en el tema de propiedad intelectual.
- El 45% indicaron no saber si la Política Nacional de Medicamentos había sido evaluada anteriormente y un 40% dijo que No.

DISCUSIÓN

Las políticas farmacéuticas nacionales han sido desarrolladas casi en toda la región de Latinoamérica, sin embargo hay pocos escritos que expongan sobre sus evaluaciones o como se han desarrollado a lo largo del tiempo en esos países.

En una evaluación hecha en Colombia de los indicadores de la Política Farmacéutica Nacional del 2003, se encontró que el 51% de los indicadores de la PFN contaban con información para realizar su medición, el 17% no tenía información y el 32% contaba con información parcial. Este panorama ilustra los problemas relacionados con la disponibilidad de información, el seguimiento al progreso y los resultados de la PFN. Los autores indican que la misma tuvo en su formulación y ejecución varios problemas que limitaron su seguimiento y evaluación, entre los cuales se destacan: la falta de un enfoque hacia el monitoreo y la evaluación de la política, la debilidad en el marco de resultados e indicadores, la ausencia de un plan y un sistema de seguimiento y evaluación¹².

En un análisis de las Políticas Nacionales de Medicamentos en América Latina¹³, se pudo establecer que hay dieciséis países (62%) que disponen de un documento oficial que plasma su PNM y en veintidós (92%) con una lista de medicamentos esenciales. La revisión realizada demuestra que algunos países han logrado implementar después de cierto tiempo una PNM; pero los resultados obtenidos no son satisfactorios, dada la diversidad de factores involucrados y a la falta de capacidad para abordarlos. Las mismas políticas muestran avances en unos componentes y deficiencias en otros, todas prácticamente incluyen los elementos básicos pero algunas obvian puntos importantes como es lo referido al uso de medicinas tradicionales, fitofármacos, biotecnológicos, el manejo de desechos y disposición final de medicamentos. Igualmente existen problemas en aspectos relacionados con la regulación, la publicidad o comercialización, el financiamiento, el sistema de distribución, el uso racional, la falta de práctica de la farmacia homeopática, la magistral y la veterinaria.

CONCLUSIONES

Este diagnóstico situacional inicial no está orientado a examinar, corregir o calificar los esfuerzos que se hayan podido realizar para el desarrollo de la Política Nacional de Medicamentos, más bien nos da una idea de la percepción general que tuvieron los encuestados sobre la misma, reconociendo que la cifra de 230 no sería la cifra ideal para una propia evaluación de la PNM pero sí nos pudiera adelantar una tendencia en cuanto al formato de contestación obtenido, considerando que este ejercicio fue realizado al final del año 2018 e inicio del 2019 y en este periodo de tiempo han cambiado muchos aspectos.

Entre los hallazgos más relevantes del estudio pudimos observar que hay un conocimiento generalizado sobre la existencia de la Lista Nacional de Medicamentos y también se vislumbra positivamente que la Comisión Nacional de Medicamentos (CONAMED) haya sido creada y que se haya fortalecido la misma.

El conocimiento de los encuestados con relación a procesos de compras regionales y también el uso de alternativas de adquisición de medicamentos como el fondo estratégico auspiciado por la OPS indican un fortalecimiento para estos procesos

La calidad, eficacia y vigilancia de la seguridad garantiza de la calidad de los medicamentos presenta una aceptación de los aspectos regulatorios y hace énfasis en los sistemas de información para la farmacovigilancia y el registro sanitario y se indica conocimiento para la prevención y tratamiento de la falsificación de medicamentos.

Se sugiere fortalecer la presencia del Comité Nacional de Bioética de la Investigación y de los comités institucionales de bioética en el ámbito nacional. Se observa igualmente una necesidad de divulgar temas relacionados con propiedad intelectual y la salud, como también una mayor capacitación del recurso humano.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud a finales del año 2019 se avocó a reglamentar la ley 109 que creó la PNM pero por razones de la pandemia se suspendió temporalmente este proceso donde se invitaron a diversos componentes de la sociedad relacionados con el mundo de los medicamentos.

Las Política Nacional de Medicamentos debiera ser el marco jurídico mediante el cual se deban desarrollar las diferentes estrategias y actividades para enrumbar todos los aspectos concernientes a los medicamentos y de esa manera fortalecer los diversos procesos de acceso, vigilancia de la calidad, uso racional y seguridad de los medicamentos siempre pensando en el bienestar y la seguridad de los pacientes.

Limitaciones del Estudio: Una de las mayores limitantes del estudio fue la cantidad de participantes de la encuesta, quizás con una muestra mayor hubiésemos podido tener una mejor perspectiva del desarrollo de la Política Nacional de Medicamentos.

Agradecimiento: A la Dirección General del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud por el apoyo ofrecido para realizar de esta investigación. Al Ministerio de Salud, a la Dirección de Planificación y a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas por colaborar en el desarrollo de la investigación, igualmente a la Caja de Seguro Social.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Actualiza y sustituye a: Pautas para establecer políticas farmacéuticas nacionales (1988). Organización Mundial de la Salud 2002.
2. Constitución Política de la República de Panamá. Esta edición de la Constitución Política de 1972 está ajustada a los Actos Reformativos de 1978, al Acto Constitucional de 1983, a los Actos Legislativos No. 1 de 1993 y No. 2 de 1994, y al Acto Legislativo No. 1 de 2004, tomando como referencia el Texto Único publicado en la Gaceta Oficial No. 25176 del 15 de noviembre de 2004. y al Acto Legislativo No. 1 de 2004, tomando como referencia el Texto Único publicado en la Gaceta Oficial No. 25176 del 15 de noviembre de 2004.
3. Ley 1 de 10 de enero de 2001 sobre medicamentos y otros productos para la salud humana. Gaceta Oficial No 24218. Panamá 2001.
4. Resolución 632 por medio de la cual se adopta la Política Nacional de Medicamentos. Gaceta Oficial No. 26382ª, 2009.
5. Ley 109 de 12 de noviembre de 2019 que adopta la Política Nacional de Medicamentos. Gaceta Oficial 28,899-A, 2019.
6. <https://obsbusiness.school/es/noticias/investigacion/el-mercado-farmacéutico-mundial-crecera-un-21-hasta-2017>.
7. <https://www.americaeconomia.com/negocios-industrias/informe-mercado-farmacéutico-mundial-crecera-21-hasta-2017>.
8. Perfil Farmacéutico de Panamá. Organización Panamericana de la Salud. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307510015_Perfil_Farmacéutico_de_Panamá_Organización_Panamericana_de_la_Salud [accesed Sep 24 2020].
9. Herrera Ballesteros Víctor Hugo, C. Eric, C. Inocencio, et al., Encuesta de gasto de bolsillo en medicamentos, 2014, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud: Panamá. p. 45.
10. Política Nacional de Medicamentos. El Salvador. Ministerio de Salud. Política Nacional de los Medicamentos/Ministerio de Salud (MINSAL), Organización Panamericana de la Salud (OPS).---1ª. ed.---San Salvador, : El Salv.: OPS, 2011
11. Política Nacional De Salud y Lineamientos Estratégicos 2016 – 2025, Ministerio de Salud, República De Panamá. http://minsa.b-cdn.net/sites/default/files/transparencia/politicas_de_salud_del_minsa.pdf.
12. Diagnóstico de la situación actual del acceso, uso racional y calidad de medicamentos, insumos y dispositivos médicos definida en el año 2003. <https://www.minsalud.gov.co/Políticas%20Farmacéuticas/Pol%C3%ADtica%20farmac%C3%A9utica/Documentos%20soporte/Evaluaci%C3%B3n%20Pol%C3%ADtica%20Farmac%C3%A9utica%202003.pdf>.
13. Jiménez Herrera, Luis Guillermo: La Política Nacional de Medicamentos en el contexto de América Latina. Revista Cubana de Salud Pública. 2018;44(2): 398-421.



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



**MUCHOS
MÁS
MOMENTOS...**

a pesar del cáncer

En Daiichi Sankyo sabemos que, para las personas con cáncer, cada momento es importante. Por eso centramos nuestros esfuerzos en áreas con necesidades médicas no cubiertas. Y lo hacemos con pasión por la auténtica innovación y poniendo al paciente en el centro de todo lo que hacemos.

Nuestro propósito es contribuir a mejorar la calidad de vida y los estándares de atención en todo el mundo.

JUNTOS POR LOS PACIENTES. JUNTOS POR LOS QUE ESTÁN A SU LADO.

Revisión del tratamiento no farmacológico del dolor en neonatos con sacarosa oral

PINILLA RELLO A¹, ESCOLANO PUEYO A¹, SERRANO VIÑUALES I², MAGALLÓN MARTÍNEZ A¹, CASAJÚS NAVASAL A¹, RIPOLL LOZANO AI³

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

2 Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

3 Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Ávila Sureste. Gerencia de Atención Primaria de Ávila. Ávila (España)

Fecha de recepción: 14/09/2021 - Fecha de aceptación: 21/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300015>

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad de sacarosa oral como tratamiento no farmacológico del dolor neonatal. Se revisaron ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas en las bases de datos PUBMED y Cochrane Library, entre 2010 y 2020.

Los resultados de los 14 artículos seleccionados para su revisión mostraron que la sacarosa es efectiva para el tratamiento no farmacológico del dolor en prematuros y neonatos a tér-

mino. Además, al combinarse con otros tratamientos no farmacológicos tiene un efecto sinérgico y potenciado. En ningún estudio se han notificado efectos adversos relacionados con su uso por lo que se considera un tratamiento seguro. La dosificación de la sacarosa ha sido estudiada y existe evidencia de uso en la práctica clínica pero sería necesario realizar un consenso para conocer cuál es la dosificación más óptima en cada procedimiento doloroso para disminuir la variabilidad en su dosificación.

Palabras clave: **Dolor, neonatos, eficacia, seguridad, sacarosa.**

Review of non-pharmacological treatment of pain in neonates with oral sucrose

SUMMARY

A bibliographic review was carried out on the efficacy and safety of oral sucrose as a non-pharmacological treatment of neonatal pain. Clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published in the PUBMED and Cochrane Library databases

between 2010 and 2020 were reviewed.

The results of the 14 articles selected for review showed that sucrose is effective for the non-pharmacological treatment of pain in preterm and term neonates. In addition, when combined with other non-pharmacological treatments it has a

synergistic and enhanced effect. Adverse effects related to its use have not been reported in any study, which is why it is considered a safe treatment. The dosage of sucrose has been studied and there is evidence of its use in clinical practice, but it would be necessary to reach a consensus to know which is the most optimal dosage in each painful procedure to reduce the variability in its dosage.

Key words: **Pain, infant newborn, efficacy, safety, sucrose.**

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como una experiencia sensitiva y emocional desagradable ocasionada por una lesión tisular real o potencial según la International Association for Study of Pain (IASP)^{1,2}.

Los neonatos tienen un umbral de percepción bajo y una capacidad de nocicepción intensa y difusa en el espacio derivada del desequilibrio entre el desarrollo de los receptores y vías de transmisión y procesamiento del dolor y la inmadurez de los mecanismos inhibitorios. Este desequilibrio genera que el neonato puede presentar respuestas fisiológicas y hormonales exageradas frente a un estímulo doloroso aunque sean de baja intensidad, en comparación con niños de mayor edad o adultos³⁻⁵. Experimenta a corto plazo inestabilidad clínica, caracterizada por aumento de la

frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial y descenso de la saturación de oxígeno, así como con una respuesta endocrina alterada (aumento del catabolismo y de la secreción de cortisol, glucagón y catecolaminas) y complicaciones como la hemorragia intraventricular. Además varios estudios demostraron que el dolor en edades tan tempranas pueden conllevar cambios permanentes en el procesamiento del dolor, muerte neuronal y alteraciones neuroendocrinas, y fundamentalmente del neurodesarrollo generando dificultades en el aprendizaje y cambios de comportamiento tanto sociales como emotivos, como consecuencias a largo plazo del dolor en neonatos^{6,7}. Además, los procedimientos dolorosos tienen una influencia negativa en el sueño, disminuyendo los periodos de sueño y aumentando los estados de vigilia y estrés^{1,5}.

Los recién nacidos que precisan hospitalización, especialmente aquellos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos (UCINN) se encuentran sometidos a múltiples manipulaciones y procedimientos que pueden producir dolor, estrés y alteración de la vigilia. Concretamente, los recién nacidos de la UCINN experimentan entre 14-16 procedimientos dolorosos al día, la mayoría de los cuales se realizan sin medidas eficaces de control del dolor y sólo el 20,3% reciben tratamiento analgésico específico^{1,8}. Entre estos procedimientos dolorosos se encuentran la aspiración de secreciones, la venopunción, la punción del talón, el cambio de apósitos adhesivos, inserción de catéter central, intubación endotraqueal...^{5,7,8}.

Por todo esto, es fundamental realizar una adecuada evaluación, prevención y un correcto tratamiento del dolor.

En cuanto a la evaluación del dolor, debe hacerse con herramientas validadas y adecuadas, escalas, que tengan en cuenta la patología, la edad gestacional (EG) y que puedan ser incorporadas a la práctica clínica diaria.

Existen medidas ambientales fundamentales dirigidas a disminuir el estrés así como diversas medidas conductuales entre las que destacan las soluciones edulcoradas, el método madre canguro, la succión no nutritiva, lactancia materna, *Swaddling*^{3,4,8}. En relación a las soluciones edulcoradas: consiste en la administración de sacarosa o glucosa vía oral a través de una jeringa o chupete, minutos antes de la intervención dolorosa y durante la misma.

El tratamiento no farmacológico tiene como objetivo reducir el dolor, y ha demostrado ser eficaz para prevenir y aliviar el dolor asociado a procedimientos sistemáticos en los cuidados del recién nacido hospitalizado, incluyendo aquellos dirigidos a disminuir el número de estímulos nociceptivos a los que están expuestos los neonatos mediante medidas preventivas, disminuir el estrés ambiental con medidas ambientales y modular la percepción del dolor a través de medidas conductuales. Todo esto con el fin de incrementar la comodidad y la estabilidad del neonato, así como reducir el grado de estrés. Estas intervenciones no farmacológicas han sido recomendadas por el *International Evidence-based Group of Neonatal Pain* y ofrecen la ventaja de que carecen de efectos adversos y son eficaces a corto plazo. Además, su eficacia es mayor si se combinan varias medidas no farmacológicas^{3,4}.

La administración de sacarosa es la medida no farmacológica más utilizada y estudiada para el tratamiento del dolor en neonatos a término y en prematuros. Existe evidencia de que su uso disminuye la puntuación del dolor, la duración total del llanto, disminuye la respuesta fisiológica al dolor y las expresiones faciales de dolor⁹.

El objetivo del estudio es revisar la evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad de la sacarosa oral como tratamiento no farmacológico del dolor en neonatos durante los procedimientos dolorosos más frecuentes que se realizan a los neonatos en la UCINN de un hospital terciario.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio presente consistió en una revisión bibliográfica. La búsqueda bibliográfica de la evidencia sobre la efectividad y seguridad de sacarosa oral en la literatura científica se realizó en las bases de datos de PUBMED y Cochrane Library.

En PUBMED, la búsqueda bibliográfica realizada se basó en términos MESH con la siguiente estructura: ("Infant,

Newborn" [Mesh]) AND "Sucrose" [Mesh]) AND "Pain/therapy" [Mesh]. En Cochrane Library la búsqueda se realizó con los siguientes términos PICO: Sucrose (intervention) AND pain (outcome) AND term infant (population).

De los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron ensayos clínicos (EC), metaanálisis y revisiones sistemáticas, al ser los estudios que mayor evidencia científica aportan, publicados en los últimos 10 años (2010 y 2020) con el fin de conocer la evidencia más reciente sobre la sacarosa oral en neonatos. En el término neonatos se engloban prematuros (<36 semanas de edad gestacional), recién nacidos a término (37-42 semanas) y lactantes.

Se incluyeron todos aquellos artículos cuyo procedimiento doloroso consistía en punción del talón, venopunción o extracción de sangre capilar/arterial, inyección intramuscular o vacunación y colocación de sonda o catéter. Se excluyeron de la revisión aquellos artículos donde se combinó o comparó la administración de sacarosa oral con medidas ambientales, con tratamiento farmacológico tópico como analgesia o con glucosa, debido a que en la práctica clínica habitual de nuestro hospital no se llevan a cabo este tipo de combinaciones. También se excluyeron los estudios que no incluían que no eran realizados en neonatos o que no incluían sacarosa como tratamiento no farmacológico. Todos los artículos que resultaron de interés en la selección realizada se revisaron manualmente y se recogió la siguiente información: autor, año de publicación y país en el que se realizó el estudio, tipo de estudio, población incluida en el estudio detallando el número de pacientes del mismo, brazos de tratamiento y resultados de eficacia.

En los brazos de tratamiento, concretamente, en el brazo de sacarosa se detalló concentración de sacarosa y dosis en ml que recibieron los pacientes del estudio.

En cuanto a los resultados de eficacia, se detalló cómo evaluaron el dolor, detallando las escalas del dolor utilizadas en cada estudio siempre que fuese posible y el valor de P del estudio estadístico si se realizó en los ensayos.

RESULTADOS

En la revisión realizada inicialmente había 154 artículos y, tras aplicar la selección de EC, metaanálisis y revisiones sistemáticas, además de eliminar duplicados y aplicar los criterios de inclusión, finalmente se revisaron 13 artículos publicados en los últimos 10 años. De estos 13 artículos, destacar que 11 eran ensayos clínicos, 1 revisión sistemática y 1 metaanálisis.

En la figura 1 se detalla el diagrama de flujo de los criterios de selección de los artículos incluidos en la revisión realizada.

Eficacia

Las características y los resultados de los EC en los que se evaluó la eficacia de la sacarosa oral como tratamiento no farmacológico del dolor en neonatos hospitalizados se detallan en la tabla 1.

La combinación de distintos tratamientos no farmacológicos para el dolor neonatal es una práctica habitual ya que existe evidencia de que la combinación tiene un efecto sinérgico para reducir el dolor en los neonatos^{5,7,8,10}. Los artículos (EC y metaanálisis) en los que se estudió la eficacia de la combinación de tratamientos no farmacológicos se muestran en la tabla 2.

Al analizar los artículos seleccionados y expuestos en la tabla 1 y 2, en cuanto a la población de los estudios observamos que en 4 de ellos la población diana eran RN prematuros y en 6 recién nacidos a término. En cambio, en el metaanálisis de Liu *et al.*⁷, la población era tanto recién nacidos a término como recién nacidos prematuros.

La dosis de sacarosa que recibieron los recién nacidos era diferente según el estudio. En 7 estudios, la dosis de sacarosa que recibían los pacientes era fija, en cambio en 1 ensayo la dosis que recibían dependía de la edad gestacional y en 2 ensayos la dosificación era según el peso de los neonatos. En el metaanálisis de Liu *et al.*⁷ no se detalla ni concentración de sacarosa que reciben ni la concentración de la misma. Respecto a la concentración de sacarosa, también existe variabilidad en los estudios al igual que vemos con la dosis, aunque la mayoría de los estudios, concretamente en 7, la concentración de sacarosa era del 24% pero en 3 estudios la concentración es distinta, 20%, 25% y 30%, respectivamente.

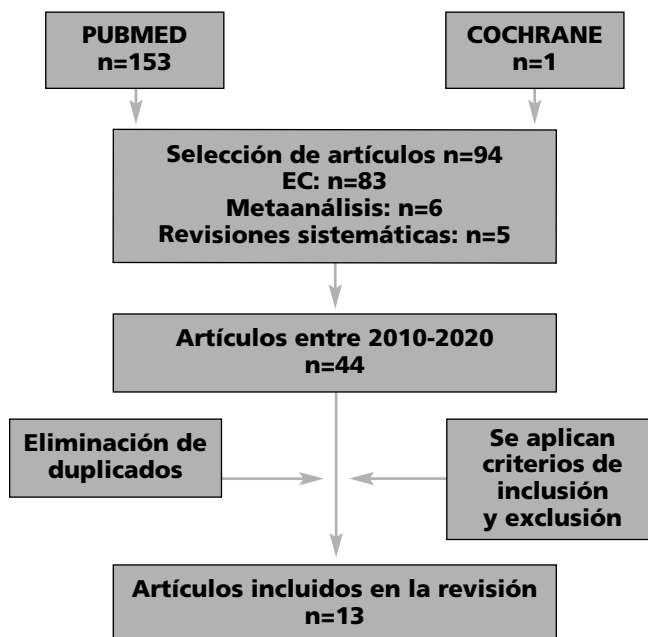
Las escalas para valorar el dolor en los neonatos y los indicadores para evaluar la respuesta al dolor coinciden en varios estudios. En 5 ensayos se utilizó la escala *Neonatal Facial Coding System*, en 3 la escala *Premature Infant Pain Profile* (PIPP) y en 2 *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS). Como indicadores, observamos que es frecuente el uso de frecuencia cardiaca, tiempo de llanto y saturación de oxígeno ya que la frecuencia cardiaca estaba presente en 6 ensayos, el tiempo de llanto en 5 y la saturación de oxígeno en 5. Destacar que, en los ensayos se utilizaban varios indicadores para evaluar la respuesta al dolor.

Los procedimientos dolorosos más estudiados son tanto la venopunción como la punción del talón, presente en 3 ensayos cada uno.

En la revisión de la Cochrane realizada por Stevens *et al.*⁹ en 2016, se incluyeron 74 estudios, 38 de los cuales examinaron el dolor asociado a la punción del talón. Esta revisión incluye 7.049 neonatos, la mayoría de los estudios con un tamaño de muestra comprendido entre 15-671 neonatos, y 48 estudios con menos de 100 neonatos incluidos en cada estudio. Los resultados de estos estudios proporcionaron más evidencia para apoyar la efectividad de la sacarosa. Los estudios incluidos en esta revisión informaron sobre el uso de sacarosa para venopunción, inyección intramuscular, punción arterial, inyecciones subcutáneas, inserción de sonda nasogástrica u orogástrica, cateterismo vesical en neonatos hospitalizados. Sin embargo, a excepción de la venopunción, punción del talón y la inyección intramuscular, para las cuales hubo evidencia de alta calidad para el uso de sacarosa en el tratamiento del dolor, en el resto hay estudios donde la evidencia es contradictoria. Hay que destacar que la sacarosa reduce el dolor de procedimientos menores con mínimos o ningún efecto adverso reportado. Pequeñas dosis de sacarosa al 24% (0,01-0,02 g) son efectivas en neonatos prematuros, mientras que dosis mayores (0,24-0,50 g) reducen la proporción de tiempo de llanto de los neonatos a término. Por otro lado, hay evidencia de calidad moderada de que la sacarosa en combinación con otros tratamientos no farmacológicos como la succión no nutritiva es más eficaz que la sacarosa en monoterapia. Es cierto que, es necesario evaluar la dosis óptima de sacarosa ya que aún no se ha establecido.

Como conclusión de esta última actualización de la revisión sistemática de la Cochrane, se sigue recomendando el uso de sacarosa debido a su efectividad en la reducción del dolor en la punción del talón, la inyección intramuscular y la venopun-

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos incluidos en la revisión



ción en recién nacidos pretérmino o a término. Además de destacar que el uso de sacarosa comparado con agua estéril reduce las puntuaciones totales de la escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scales*) de valoración del dolor durante la punción^{9,11}.

Seguridad

La seguridad de la sacarosa oral en ninguno de los EC detallados en las tablas 1 y 2 fue el objetivo primario, y en ninguno de ellos se notificó ningún efecto adverso relacionado con su uso, considerándose un tratamiento seguro en neonatos.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado por Banga *et al.*¹² en la unidad de UCINN de un hospital de tercer nivel, se comparaba el uso de sacarosa 24% (0,5 ml) con placebo (agua destilada) durante procedimientos dolorosos repetidos realizados en la práctica habitual de dicha unidad con el fin de evaluar su seguridad como objetivo principal del estudio. En este ensayo, se incluyeron 93 neonatos prematuros con una edad gestacional comprendida entre 32-37 semanas y concluyeron que el uso de analgesia de sacarosa oral en comparación con el agua destilada como placebo, no produce alteraciones de la conducta cerebral ni estados de conducta deficientes en recién nacidos prematuros cuando se evalúa mediante NAPI (*Neurobehavioral Assessment of Preterm Infant*) a las 40 semanas de edad gestacional. Por lo tanto, afirman que el uso de sacarosa en procedimientos dolorosos durante 7 días parece libre de efectos adversos inmediatos y a largo plazo.

En esta última revisión de la Cochrane⁹, los investigadores revisaron más detalladamente la presencia de efectos adversos con el fin de informar sobre los mismos pero la proporción de efectos adversos menores sigue siendo muy bajo y no se informaron de efectos adversos importantes en ningún caso. Concretamente, en dicha revisión, se detalla que 29 estudios informaron sobre efectos adversos y en ningún estudio se notificaron efectos adversos graves. El atragantamiento y las náuseas, son efectos adversos presentes en todos los grupos estudiados, de modo que no se relacionó con la administración de sacarosa.

Tabla 1. Ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la administración de sacarosa vía oral

Autor, año de publicación y país	Tipo de estudio	Población	Brazos del estudio	Resultados de eficacia
Passariello et al. ¹⁸ 2020 Italia	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	n=56 lactantes con edad postnatal máxima de 28 días	Procedimiento doloroso: extracción de sangre capilar y arterial Brazo 1: sacarosa 24% (1 ml <3 kg y 1,5 ml >3 kg) (n=31) Brazo 2: placebo (n=25)	Se midió la eficacia con el índice de monitorización del dolor <i>Skin Conductance Algesimeter</i> (SCA). SCA se midió 3 minutos antes, durante y 3 minutos después del procedimiento doloroso. La medida del SCA mostró que el dolor, durante y 3 minutos después del procedimiento, fue menor en el grupo de sacarosa que en el de placebo siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).
Valeri et al. ¹⁹ 2018 Brasil	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	n=104 recién nacidos prematuros (peso <1,5 kg)	Procedimiento doloroso: venopunción. Brazo 1: sacarosa 25% 0,5 ml/kg (n=52) Brazo 2: atención estándar (n=52)	Evaluaron la reactividad-recuperación del dolor bioconductual basándose en <i>Neonatal Facial Coding System</i> , escala de estado de sueño-vigilia, tiempo de llanto y frecuencia cardíaca. El grupo de sacarosa presentó una disminución de las respuestas al dolor de la actividad facial y el tiempo de llanto durante y después del procedimiento doloroso ($p < 0,0001$ en ambos casos).
Collados-Gómez et al. ²⁰ 2018 España	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, triple ciego, no inferioridad	n=66 prematuros (edad gestacional <37 semanas)	Procedimiento doloroso: venopunción Brazo 1: sacarosa 24% (0,1 ml <27 semanas, 0,25ml 27-31+6 semanas y 0,5 ml 32-37 semanas) Brazo 2: lactancia materna extraída previamente	Se utilizó la escala <i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP) para evaluar la respuesta al dolor y los siguientes indicadores: tiempo de llanto, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, abultamiento de cejas, apretón de ojos y surcos nasolabiales. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,28$) en el efecto analgésico durante la venopunción en prematuros, con la excepción de aquellos con edad gestacional <28 semanas ($p=0,009$) donde se obtuvieron valores más bajos de todos los indicadores en el grupo de sacarosa que en el de la lactancia materna.
Rioualen et al. ²¹ 2018 Francia	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	n=114 recién nacidos a término de 3 días de edad	Procedimiento doloroso: venopunción Brazo 1: Sacarosa 24% 2 ml (n=54) Brazo 2: Lactancia materna (n=48)	Para evaluar las reacciones de los neonatos se utilizó <i>Neonatal Facial Coding System</i> (NFCS) y se midieron las variaciones en la concentración de hemoglobina mediante espectroscopia de infrarrojo. Los recién nacidos del brazo 2 presentaron más expresiones conductuales que indicaban dolor en comparación con los del brazo 1 (46,8% frente a 26,8% de NFCS ≥ 1 , $p = 0,04$). Los recién nacidos que no presentaron signos conductuales de dolor tuvieron concentraciones más altas de hemoglobina ($p < 0,01$).
Tutag Lehr et al. ²² 2015 Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego	n=56 recién nacidos a término con edad ≤ 7 días	Procedimiento doloroso: punción del talón Brazo 1: sacarosa 24% 2 ml (n=29) Brazo 2: agua estéril (n=27)	El efecto de la sacarosa oral sobre el flujo sanguíneo cutáneo (SBF) fue medido por <i>Laser Doppler Imager</i> (LDI) y la respuesta al dolor mediante <i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (NIPS). La mediana de las puntuaciones NIPS inmediatamente después de la punción del talón fueron menores en los recién nacidos del brazo (NIPS 1 rango 0-4 frente NIPS 3 rango 0-6, $p=0,02$). La media de SBF también fue menor en los recién nacidos del brazo 1 pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (SBF $167,9 \pm 15,5$ frente a $205,4 \pm 16,0$ con $p=0,09$).
Pandey et al. ²³ 2013 India	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, doble ciego	n=105 prematuros estables clínicamente en los 7 primeros días post-natales	Procedimiento doloroso: inserción de sonda orogástrica Brazo 1: sacarosa 24% 1ml (n=53) Brazo 2: agua destilada (n=52)	La respuesta dolorosa se evaluó con la escala <i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP) y como resultados secundarios se midió la frecuencia cardíaca y los cambios en la saturación de oxígeno. Las puntuaciones medias de PIPP evaluadas 30 segundos después del procedimiento doloroso fueron significativamente más bajas en el brazo de sacarosa que en el brazo de placebo (4,32 frente a 5,6, $p=0,014$).

Tabla 1. Ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la administración de sacarosa vía oral (cont.)

Autor, año de publicación y país	Tipo de estudio	Población	Brazos del estudio	Resultados de eficacia
Milazzo et al. ²⁴ 2011 Estados Unidos	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, doble ciego	n=47 recién nacidos prematuros con 31-35 semanas de edad gestacional	Procedimiento doloroso: punción arterial Brazo 1: sacarosa 24% 0,5 ml Brazo 2: atención estándar	El resultado principal fue los cambios en la respuesta al dolor mediante <i>Neonatal Infant Pain Scale</i> (NIPS), frecuencia cardíaca, tiempo de llanto o saturación de oxígeno. Los recién nacidos del brazo 1 lloraron significativamente menos tanto durante como después de la punción arterial (p=0,006 y p=0,022 respectivamente). En cambio, no se observaron cambios significativos en las subescalas del dolor, frecuencia cardíaca o saturación de oxígeno (p>0,05).
Liaw et al. ²⁵ 2011 China	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado	n=165 recién nacidos a término con edad gestacional ≥ 36 semanas	Procedimiento doloroso: inyección intramuscular (vacunación hepatitis B) Brazo 1: succión no nutritiva Brazo 2: sacarosa 20% 2 ml Brazo 3: atención estándar	El dolor se midió con <i>Neonatal Facial Coding System</i> , señales fisiológicas con monitores de electrocardiograma y tiempo de llanto. El dolor fue significativamente menor en los recién nacidos del brazo 1 (Diferencia de medias -11,27) y 2 (Diferencia de medias -11,75) con valor de p<0,001 en ambos brazos. También se observaron frecuencias cardíacas y respiratorias medias significativamente menor en los brazos 1 y 2 con respecto al control (brazo 3). La duración del llanto fue significativamente más corta en los recién nacidos que recibieron sacarosa (brazo 2) que en los del brazo 1 (p<0,001).

En la revisión de la Cochrane⁹, detallan los procedimientos dolorosos incluidos en su revisión siendo los detallados en nuestros criterios de inclusión y la dosificación según los estudios son dosis altas y dosis bajas al tratarse de una revisión de estudios, pero en el ensayo clínico de Banga *et al.*¹² cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad de la sacarosa, el procedimiento doloroso no está definido, sino que detallan que son procedimientos dolorosos de la práctica clínica de la UCINN. En este ensayo, la dosis de sacarosa que recibían los pacientes era dosis fija de 24%, que es la dosis más frecuente en los ensayos clínicos detallados en las tablas 1 y 2.

DISCUSIÓN

La presente revisión ha recopilado los estudios (EC, metaanálisis y revisiones sistemáticas) publicadas en los últimos 10 años sobre el tratamiento no farmacológico del dolor en neonatos, al ser cada vez más frecuente su uso en la práctica clínica diaria de las UCINN.

La sacarosa es un glúcido, concretamente, un disacárido compuesto por glucosa y fructosa. Se cree que el mecanismo de acción de la sacarosa como analgésico para el dolor en neonatos se debe a la activación/liberación de opioides endógenos, de modo que se produce una reducción de los indicadores fisiológicos y de conducta del dolor en los neonatos^{4,5,11}.

En estos estudios, se observa que la administración de sacarosa como tratamiento no farmacológico del dolor neonatal reduce significativamente el dolor asociado con distintos procedimientos dolorosos, concretamente, se observa reducción de los indicadores fisiológicos del dolor y mejoría en distintas escalas validadas para el dolor¹⁰. Además de los ensayos mencionados en nuestra revisión, esto se avala en la revisión sistemática de Stevens *et al.*⁹

Como hemos detallado, a pesar de la efectividad de la sacarosa por sí sola, muchos estudios coinciden en los beneficios de asociarla con otras intervenciones no farmacológicas como la succión no nutritiva.

La succión no nutritiva es recomendada por las guías internacionales para el manejo del dolor neonatal durante los procedimientos dolorosos ya que existe evidencia de que reduce significativamente la puntuación del dolor de las distintas escalas que lo evalúan, y también reduce los comportamientos del dolor cuando se realiza la punción del talón, la venopunción y los exámenes oculares en neonatos⁷.

Existe evidencia de que el mecanismo de acción de la succión no nutritiva podría atribuirse a la activación de receptores táctiles y a la reducción del dolor a través de mecanismos de control de inhibición del dolor, mientras que la sacarosa estimula receptores gustativos y reduce la percepción del dolor al liberar opioides endógenos en el sistema nervioso central¹⁰. Por lo tanto, con la combinación de ambos tratamientos no farmacológicos se activan al mismo tiempo mecanismos opioides y no opioides, potenciando el efecto analgésico final⁷.

En el estudio de Leng HY *et al.*, concluyeron que la combinación de los tres tratamientos no farmacológicos (sacarosa, succión no nutritiva y *swaddling*) demostró ser más efectivo que cuando se utilizan en monoterapia, aunque, cuando la punción no es muy profunda, podría utilizarse sacarosa en monoterapia ya que demostró ser efectiva¹³.

Según la evidencia disponible, cuando sea posible, se recomienda la combinación del tratamiento no farmacológico para el dolor en procedimientos dolorosos menores para lograr una analgesia óptima en neonatos^{7,9,10,13}.

En cuanto a la dosificación de la sacarosa, a pesar de ser el tratamiento no farmacológico más utilizado en el dolor neonatal, la concentración y la dosis más eficaz en cada caso no está clara y existe variabilidad en la evidencia disponible, como se observa en las tablas 1 y 2. En muchos estudios utilizan dosis fijas de sacarosa, pero en otros, como hemos detallado en resultados, la dosis es por peso del paciente o por edad gestacional, en cambio, la concentración del 24% es la más utilizada en los estudios.

Tabla 2. Artículos que evalúan la eficacia de la administración de sacarosa oral en combinación con otros tratamientos no farmacológicos

Autor, año de publicación y país	Tipo de estudio	Población	Brazos del estudio	Resultados de eficacia
Thakkar et al. ²⁶ 2016 India	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	n=180 recién nacidos a término con peso >2,2 kg	Procedimiento doloroso: punción del talón Brazo 1: 2 ml de sacarosa al 30% (n=45) Brazo 2: SNN1 (n=45) Brazo 3: SNN + 2 ml sacarosa 30% (n=45) Brazo 4: placebo (n=45)	El resultado primario se basó en la escala <i>Premature Infant Pain Profile</i> (PIPP). El grupo 3 fue el que menor puntuación mediana obtuvo (3 (2-4)) seguido del grupo 1 (9 (7-11)). En el brazo 3 se observó una disminución significativa en la puntuación media de PIPP en comparación con los otros grupos (p=0,000). También se observó una disminución significativa con cualquier intervención (brazo 1, 2 o 3) en comparación con el brazo 4 (p=0,000).
Liu et al. ⁷ 2017 China	Metaanálisis en el que se incluyen 7 ensayos clínicos controlados y aleatorizados	n=599 recién nacidos pre-término (<37 semanas y <2,5kg) y a término (42 semanas y <4 kg)	Procedimiento doloroso: realizados habitualmente en la práctica clínica de la UCI-NN Brazo 1: sacarosa ² Brazo 2: sacarosa ² + SNN	La combinación oral de sacarosa con succión no nutritiva reduce las escalas del dolor (<i>Neonatal Facial Coding System</i> (NFCS) score y <i>Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale</i> (N-PASS)) (DM = -0,52, IC 95% -0,68 a -0,36) y disminuye el tiempo de llanto (DM = -0,92, IC 95% -1,39 a -0,44), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la bradicardia (DM = 0,73, IC 95% 0,32-1,68) y la saturación de oxígeno (DM = 0,73, IC 95% 0,32-1,68), no se observaron diferencias estadísticamente significativas.
Leng et al. ¹³ 2016 China	Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado	n=671 recién nacidos a término (37-42 semanas de gestación, peso 2,5-4 kg)	Procedimiento doloroso: punción del talón Brazo 1: 2 ml sacarosa 24% Brazo 2: 2 ml sacarosa 24% + SNN Brazo 3: 2 ml sacarosa 24% + swaddling Brazo 4: 2 ml sacarosa 24% + SNN + swaddling ³	Las respuestas del comportamiento de los neonatos fueron evaluadas mediante <i>Revised Neonatal Facial Coding System</i> y las señales fisiológicas fueron monitorizadas mediante electrocardiograma. En el brazo 4 se observó que el comportamiento de los neonatos se redujo notablemente y, la succión no nutritiva combinada con la sacarosa oral disminuye tanto la frecuencia cardíaca (p=0,000) como la saturación de oxígeno (p=0,001) comparado con la sacarosa oral en monoterapia. Efecto sinérgico significativo en el brazo 2 y en el 3 tanto en procedimiento superficial (p=0,015) como en profundo (p=0,007).

DM: diferencia de medias; IC: intervalo de confianza; ¹SNN: succión no nutritiva: estimulación del reflejo de succión a través de chupetes, dedo o pezón no lactante, en combinación o no con soluciones edulcoradas; ²En los EC incluidos en el metaanálisis tanto la concentración como la dosis de sacarosa eran diferentes (24% 0,5 ml/kg o 0,1 ml o 0,2 ml, 33% 1 ml, 30% 2ml); ³SS: swaddling: consiste en envolver al recién nacido en mantas generando una presión y abrigo que asemejan el vientre materno y con esto se logra un efecto relajante prolongando el periodo de sueño.

En la literatura, hay EC en los que se ha evaluado cuál podría ser la dosis mínima eficaz de sacarosa ante la variabilidad existente en la práctica clínica. En el ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de Tanyeri-Bayraktar¹⁴, compararon la eficacia de dos dosis distintas de sacarosa al 24% durante la venopunción en 129 recién nacidos. A un grupo (n=65) le administraron 0,2 ml/kg de sacarosa 24% y al otro grupo (n=64) 0,5 ml/kg. Para evaluar las puntuaciones del dolor antes, durante y después del procedimiento utilizaron la Escala del Dolor de Berna para Neonatos (BPSN). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación BPSN entre los grupos (p>0,05), por lo que concluyeron que la dosis mínima eficaz para aliviar el dolor de la venopunción podría ser 0,2 ml/kg de sacarosa al 24%. En otro ensayo clínico, realizado por Stevens et al.¹⁵, en el que también querían determinar la dosis mínima eficaz de sacarosa al 24% para reducir el dolor en recién nacidos hospitalizados sometidos a la punción del talón, se incluyeron 245 recién nacidos con edad gestacional comprendida entre 24-42 semanas ingresados en 4 unidades de UCINN. Se

aleatorizaron en 3 grupos con distinta dosis de sacarosa al 24% más succión no nutritiva o chupete, 2 minutos antes de la punción del talón. El primer grupo (n=81) recibía 0,1 ml de sacarosa 24%, el segundo grupo (n=81) 0,5 ml y el tercer grupo (n=83) 1 ml. Se midió la intensidad del dolor a los 30 y 60 segundos después de la punción utilizando el perfil del dolor del lactante prematuro revisado (PIPP-R). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones PIPP-R entre los grupos de tratamiento a los 30 segundos (p=0,97) y a los 60 segundos (p=0,93), concluyendo que la dosis mínima eficaz de sacarosa 24% necesaria para tratar el dolor asociado a la punción del talón fue de 0,1 ml pero se necesitaría una evaluación adicional para determinar la efectividad sostenida de esta dosis para reducir la intensidad del dolor en procedimientos dolorosos repetidos.

Por otro lado, en la revisión de la Cochrane de Stevens et al.⁹, recomiendan una dosificación comprendida en el rango de 0,05-0,5 ml de sacarosa al 24%, que corresponde a 0,012-0,12 g, 2 minutos antes del procedimiento dolo-

roso. Esta dosificación coincide con la guía para la evaluación y el tratamiento del dolor en el recién nacido de Witt *et al.*¹⁰ donde se recomienda una dosis que varía de 12 a 120 mg de sacarosa al 24%. En el Hospital de Melbourne, la dosificación de la sacarosa oral se realiza según la edad corregida del paciente y el rango de dosificación también está comprendido entre 0,05 a 0,5 ml de sacarosa 24%¹⁶.

Por lo tanto, el rango de dosificación de la sacarosa ha sido estudiado y existe evidencia de uso en la práctica clínica, pero sería necesario realizar más estudios futuros con el objetivo principal de conocer cuál sería la dosificación más óptima en cada procedimiento doloroso con el fin de establecer un consenso.

Respecto a la seguridad, en la práctica clínica diaria de un hospital, se realizó un estudio de casos y controles cuyo objetivo fue examinar los posibles efectos secundarios de la sacarosa para el alivio del dolor en recién nacidos prematuros evaluando la alimentación y el aumento de peso durante la hospitalización. Se incluyeron 43 nacidos prematuros divididos en dos grupos: grupo sacarosa (sacarosa oral al 25% 0,5 ml/kg durante 2 minutos antes de todos los procedimientos dolorosos agudos como venopunción, aspiración traqueal o inserción de sonda nasogástrica durante 3 días consecutivos). Los patrones de alimentación de los recién nacidos y el aumento de peso no se vieron afectados después del uso a corto plazo de sacarosa para aliviar el dolor. Se concluyó que esa administración no sólo fue útil para el alivio del dolor, sino que no tuvo efectos adversos ni en la progresión de la dieta ni en su peso durante la hospitalización¹⁷, por lo que en vida real según este estudio se confirma lo que concluyen los EC de la ausencia de efectos adversos con el tratamiento de sacarosa oral.

Tras la revisión realizada, se concluye que la sacarosa es efectiva y segura para el tratamiento del dolor en prematuros y neonatos a término, siendo una opción de tratamiento en las unidades de UCI neonatos y neonatología cada vez más utilizada en nuestro medio.

Destacar que, la combinación de sacarosa con otros tratamientos no farmacológicos tiene efecto sinérgico y potencia el efecto analgésico en el neonato, por lo que debería valorarse la combinación en procedimientos más dolorosos o en neonatos con un umbral más bajo del dolor.

En cambio, sería interesante realizar un estudio para evaluar los efectos a largo plazo de su uso ya que los neonatos en ocasiones se encuentran hospitalizados largos periodos de tiempo en torno a 2-3 meses y son sometidos constantemente a procedimientos dolorosos.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Romero H, García CA, Galindo JP. Manejo de dolor en neonatos hospitalizados: Revisión ampliada de la literatura. *Rev Repert Med y Cirugía*. 2015;24(3):182-193.
- González Fernández CT, Fernández Molina IM. Revisión bibliográfica en el manejo del dolor neonatal. *ENE Rev Enfermería*. 2012;6(3):1-10.
- Narbona López E, Contreras Chova F, García Iglesias F, Miras Bado MJ. Manejo del dolor en el recién nacido. *Protoc Diagnóstico Ter la Asoc Española Pediatría*. 2016;39:139-144.
- Marta Díaz-Gómez N. Prevención del dolor en el recién nacido. *Intervenciones no farmacológicas*. *An Pediatría Contin*. 2010 Nov;8(6):318-321.
- Aguilar Cordero MJ, García LB, Sánchez López AM, Villar NM, Castillo RF, García IG. Procedimientos no farmacológicos para disminuir el dolor de los neonatos; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2496-2507.
- Passariello A, Montaldo P, Palma M, Cirillo M, Di Guida C, Esposito S, et al. Neonatal painful stimuli: skin conductance algemeter index to measure effi-

cacy 24% of sucrose oral solution. *J Matern neonatal Med*. 2019;1-6. doi: 10.1080/14767058.2019.1580690.

7. Liu Y, Huang X, Luo B, Peng W. Effects of combined oral sucrose and non-nutritive sucking (NNS) on procedural pain of NICU newborns, 2001 to 2016: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e6108. doi: 10.1097/MD.00000000000006108.

8. Blázquez Martínez L. Métodos no farmacológicos de prevención del dolor agudo en el paciente neonato. *Universidad de las Islas Baleares*; 2016.

9. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7). doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5

10. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H. A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2016;4(1):1-10.

11. Feixas G, Sánchez E, Balada A, Cortés R, de Lamo M, Arranz Á. Evaluation of oral sucrose effectiveness by salivary cortisol determination and the NIPS scale for pain assessment in newborns. *Nure Investig*. 2018;16(98):1-14.

12. Banga S, Datta V, Rehan HS, Bhakhri BK. Effect of Sucrose Analgesia, for Repeated Painful Procedures, on Short-term Neurobehavioral Outcome of Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr*. 2016;62(2):101-106. doi: 10.1093/tropej/fmv079.

13. Leng H-Y, Zheng X-L, Zhang X-H, He H-Y, Tu G-F, Fu Q, et al. Combined non-pharmacological interventions for newborn pain relief in two degrees of pain procedures: A randomized clinical trial. *Eur J pain*. 2016;20(6):989-997. doi: 10.1002/ejp.824.

14. Tanyeri-Bayraktar B, Bayraktar S, Hepokur M, Güzel Kiran G. Comparison of two different doses of sucrose in pain relief. *Pediatr Int*. 2019;61(8):797-801. doi: 10.1111/ped.13914.

15. Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M, Gibbins S, Harrison D, Dionne K, et al. The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):85. doi: 10.1186/s12887-018-1026-x.

16. The Royal Children's Melbourne Hospital. Sucrose oral for procedural pain management in adults. *Clinical Guidelines (Nursing)*. 2018.

17. Linhares MBM, Gasparido CM, Souza LO, Valeri BO, Martinez FE. Examining the side effects of sucrose for pain relief in preterm infants: a case-control study. *Brazilian J Med Biol Res*. 2014;47(6):527-32. doi: 10.1590/1414-431x20143659.

18. Passariello A, Montaldo P, Palma M, Cirillo M, Di Guida C, Esposito S, et al. Neonatal painful stimuli: skin conductance algemeter index to measure efficacy 24% of sucrose oral solution. *J Matern neonatal Med*. 2020;33(21):3596-3601. doi: 10.1080/14767058.2019.1580690.

19. Valeri BO, Gasparido CM, Martinez FE, Linhares MBM. Effectiveness of Sucrose Used Routinely for Pain Relief and Neonatal Clinical Risk in Preterm Infants: A Nonrandomized Study. *Clin J Pain*. 2018;34(8):713-722. doi: 10.1097/AJP.0000000000000584.

20. Collados-Gómez L, Ferrera-Camacho P, Fernandez-Serrano E, Camacho-Vicente V, Flores-Herrero C, García-Pozo AM, et al. Randomised crossover trial showed that using breast milk or sucrose provided the same analgesic effect in preterm infants of at least 28 weeks. *Acta Paediatr*. 2018;107(3):436-41. doi: 10.1111/apa.14151.

21. Rioualen S, Durier V, Hervé D, Misery L, Sizun J, Roué J-M. Cortical Pain Response of Newborn Infants to Venepuncture: A Randomized Controlled Trial Comparing Analgesic Effects of Sucrose Versus Breastfeeding. *Clin J Pain*. 2018;34(7):650-656. doi: 10.1097/AJP.0000000000000581.

22. Tutag Lehr V, Cortez J, Grever W, Cepeda E, Thomas R, Aranda J V. Randomized placebo-controlled trial of sucrose analgesia on neonatal skin blood flow and pain response during heel lance. *Clin J Pain*. 2015;31(5):451-458. doi: 10.1097/AJP.0000000000000126.

23. Pandey M, Datta V, Rehan HS. Role of sucrose in reducing painful response to orogastric tube insertion in preterm neonates. *Indian J Pediatr*. 2013;80(6):476-482. doi: 10.1007/s12098-012-0924-4.

24. Milazzo W, Fielder J, Bittel A, Coil J, McClure M, Tobin P, et al. Oral sucrose to decrease pain associated with arterial puncture in infants 30 to 36 weeks' gestation: a randomized clinical trial. *Adv neonatal care*. 2011;11(6):406-411. doi: 10.1097/ANC.0b013e318235c1ff.

25. Liaw J-J, Zeng W-P, Yang L, Yuh Y-S, Yin T, Yang M-H. Nonnutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(6):918-930. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.02.016.

26. Thakkar P, Arora K, Goyal K, Das RR, Javadekar B, Aiyer S, et al. To evaluate and compare the efficacy of combined sucrose and non-nutritive sucking for analgesia in newborns undergoing minor painful procedure: a randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2016 Jan;36(1):67-70. doi: 10.1038/jp.2015.122.



Monitorización plasmática tras la absorción sistémica de tacrolimus rectal en colitis ulcerosa refractaria a tratamiento habitual

PUPLÁ BARTOLL A¹, BELLÉS MEDALL MD¹, MUÑOZ VICENTE M², FERRANDO PIQUERES R¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Digestiva

Hospital General Universitario de Castellón (España)

Fecha de recepción: 06/10/2021 - Fecha de aceptación: 23/10/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300016>

RESUMEN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica e idiopática causada por una respuesta inflamatoria inapropiada que provoca lesiones con una distribución continua en la mucosa del colon. Como primera opción se utiliza ácido 5-aminosalicílico y ante falta de respuesta o brote moderado, se emplean corticoides. En pacientes corticodependientes, se inicia tratamiento con inmunomoduladores o terapia biológica. En CU grave, corticodependiente o refractaria al tratamiento se pueden administrar inhibidores de la calcineurina o anti-TNF α .

Se presenta el caso clínico de un varón diagnosticado de CU izquierda leve/moderada que, ante progresión de la enfermedad, corticodependencia, fracaso a infliximab e intolerancia a inmunomoduladores, inició tacrolimus en enema

con pauta de 2 mg durante 5 días semanales con buena respuesta. Con esta posología se determinó una concentración plasmática (Cp) de 12,7 ng/mL, por lo que se ajustó la pauta a 1 mg durante 4 días semanales. Con esta dosis se mantuvo con una Cp constante y con baja absorción sistémica así como un buen control de la enfermedad durante cinco meses. Finalmente se produjo un brote y no se consiguió controlar la patología pese a intensificar el tratamiento, por lo que se suspendió por falta de respuesta.

A pesar de ser un tratamiento que busca una acción tópica local, existe un riesgo potencial de alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas debido a la gran variabilidad interindividual de su metabolismo así como a los múltiples factores que intervienen en la absorción rectal. Por estas razones, la monitorización farmacocinética es útil en estos pacientes.

Palabras clave: **Tacrolimus, farmacocinética, colitis ulcerosa, enema, absorción.**

Plasma monitoring after the systemic absorption of rectal tacrolimus in ulcerative colitis refractory to the habitual treatment

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is a chronic and idiopathic disease caused by an inappropriate inflammatory response that causes lesions with a continuous distribution in the colonic mucosa. As a first option, 5-aminosalicylic acid is used and in the absence of response or moderate flare, corticosteroids are prescribed. In corticoid-dependent patients, treatment with immunomodulators or biological therapy is started. In severe, corticoid-dependent,

or refractory UC, calcineurin inhibitors or anti-TNF α can be administered. We present the clinical case of a man diagnosed with mild/moderate left UC with disease progression, corticoid dependence, therapeutic failure to infliximab and intolerance to immunomodulators, who started tacrolimus in the form of an enema with a 2 mg regimen for 5 days a week with good response. With this dosage, a plasma concentration (Pc) of 12.7 ng/mL was determined, so the re-

gimen was adjusted to 1 mg for 4 days a week. With this dose, he maintained a constant Pc and low systemic absorption as well as good control of the disease for five months. Finally, there was an outbreak and the disease could not be controlled despite intensifying the treatment, so it was suspended due to lack of response.

Despite being a treatment that seeks a local topical action, there is a potential risk of reaching high plasma concentrations due to the great interindividual variability of its metabolism as well as the multiple factors involved in rectal absorption. For these reasons, pharmacokinetic monitoring is useful in these patients.

Key words: **Tacrolimus, pharmacokinetics, ulcerative colitis, enema, absorption.**

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad crónica e idiopática causada por una respuesta inflamatoria inapropiada que provoca lesiones con una distribución continua en la mucosa del colon. Atendiendo a la clasificación de Montreal, la CU se puede clasificar según su extensión (proctitis, colitis izquierda y colitis extensa) y su gravedad (remisión, leve, moderada o grave). Se habla de proctitis cuando la afectación está localizada en el recto, colitis izquierda cuando está limitada al colon izquierdo (sin superar el ángulo esplénico) y extensa cuando se prolonga más allá del ángulo esplénico. Los criterios que se utilizan para evaluar la gravedad son el número y presencia de sangre en las deposiciones, hemoglobina, temperatura, taquicardia y velocidad de sedimentación globular (VSG) según el índice de Truelove-Witts¹. Una comorbilidad extraintestinal característica es la dermatológica².

Frecuentemente se utiliza como primera opción de tratamiento ácido 5-aminosalicílico. Ante falta de respuesta o brote moderado, se emplean corticoides en forma tópica, oral o intravenosa y en pacientes corticodependientes, se inicia tratamiento con inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina) o terapia biológica (anti-TNF α , antiintegrinas o antiinterleuquinas). En CU grave, corticodependiente o refractaria a tratamiento convencional se puede iniciar terapia con anti-TNF α o inhibidores de la calcineurina¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 58 años con antecedentes de síndrome de Sweet, vasculitis leucocitoclástica², tuberculosis latente y artropatía; diagnosticado de CU izquierda leve-moderada en oct/15. Se trata de un paciente con buena respuesta a corticoterapia oral e intravenosa que cumple criterios de corticodependencia. Ante progresión de la enfermedad e intolerancia a azatioprina por hepatotoxicidad (GGT: 100 UI/L) y a 6-mercaptopurina por toxicidad³ medular (leucocitos: $3,33 \times 10^{-3}/\mu\text{L}$; neutrófilos: $1,79 \times 10^{-3}/\mu\text{L}$), se inició infliximab en nov/17 pero se suspendió en abr/18 por falta de respuesta pese a alcanzar concentraciones plasmáticas (Cp) terapéuticas.

Frente al fracaso terapéutico con tratamiento biológico e inmunosupresor y persistencia de brote moderado que impide la retirada de corticoterapia se decide iniciar tratamiento tópico con enema de tacrolimus para lograr inmunosupresión local rápida. El Servicio de Farmacia preparó y dispensó envases de enema con 100 mL de agua destilada. El paciente fue formado para introducir el contenido de las cápsulas de Prograf[®] (1 mg) en estos recipientes justo antes de la administración en el domicilio. En may/18 se inició el tratamiento con una dosis empírica de 2 mg durante 5 días semanales. Posteriormente, en oct/19 se inició la monitorización de la Cp de tacrolimus (C_{PT}) para determinar la posible absorción sistémica. Desde el inicio del tratamiento hasta la primera monitorización el paciente respondió favorablemente, logrando remisión clínica y biológica con un marcado descenso de la calprotectina fecal (CF) (figura 1). La proteína C reactiva y la VSG permanecieron constantes y en valores normales durante el tratamiento. No se disponen de datos de lactoferrina fecal⁴.

En la primera monitorización se objetivó una elevada absorción sistémica con una C_{PT} a las 10 horas post-administración de 12,7 ng/mL. Se corroboró que los niveles de creatinina, albúmina y GGT eran constantes antes y durante

el tratamiento con tacrolimus, por lo que se descartó nefrotoxicidad y hepatotoxicidad³ asociada al fármaco. La elevada C_{PT} no se atribuyó a una inhibición enzimática del metabolismo por el tratamiento concomitante ya que no se detectaron potenciales interacciones.

Jolanda M van Dieren *et al.* (2009) determinaron la C_{PT} pre-administración en 19 pacientes con CU izquierda o proctitis. Estos pacientes fueron tratados con enema de tacrolimus y no se observaron concentraciones superiores a 5 ng/mL. La fórmula utilizada del enema fue la misma que en el caso que presentamos⁵.

En nuestro paciente se pretendió una administración tópica local, por lo que frente a los resultados obtenidos y para maximizar la seguridad del tratamiento, se decidió suspender la administración y realizar seguimiento farmacocinético hasta completar la eliminación plasmática. Posteriormente se ajustó la posología a 1 mg durante 4 días semanales. Con esta pauta se mantuvo con una C_{PT} constante y baja absorción sistémica (1,8 ng/mL - 2 ng/mL) con buen control de la enfermedad desde nov/19 hasta abr/20, donde se produjo un nuevo brote y se incrementó la pauta a 2 mg diarios durante 10 días y posteriormente 1 mg diario. A partir de este momento no se consiguió un periodo prolongado de control de la patología, por lo que finalmente, en jul/20 se decidió suspender tratamiento por falta de respuesta (figura 1).

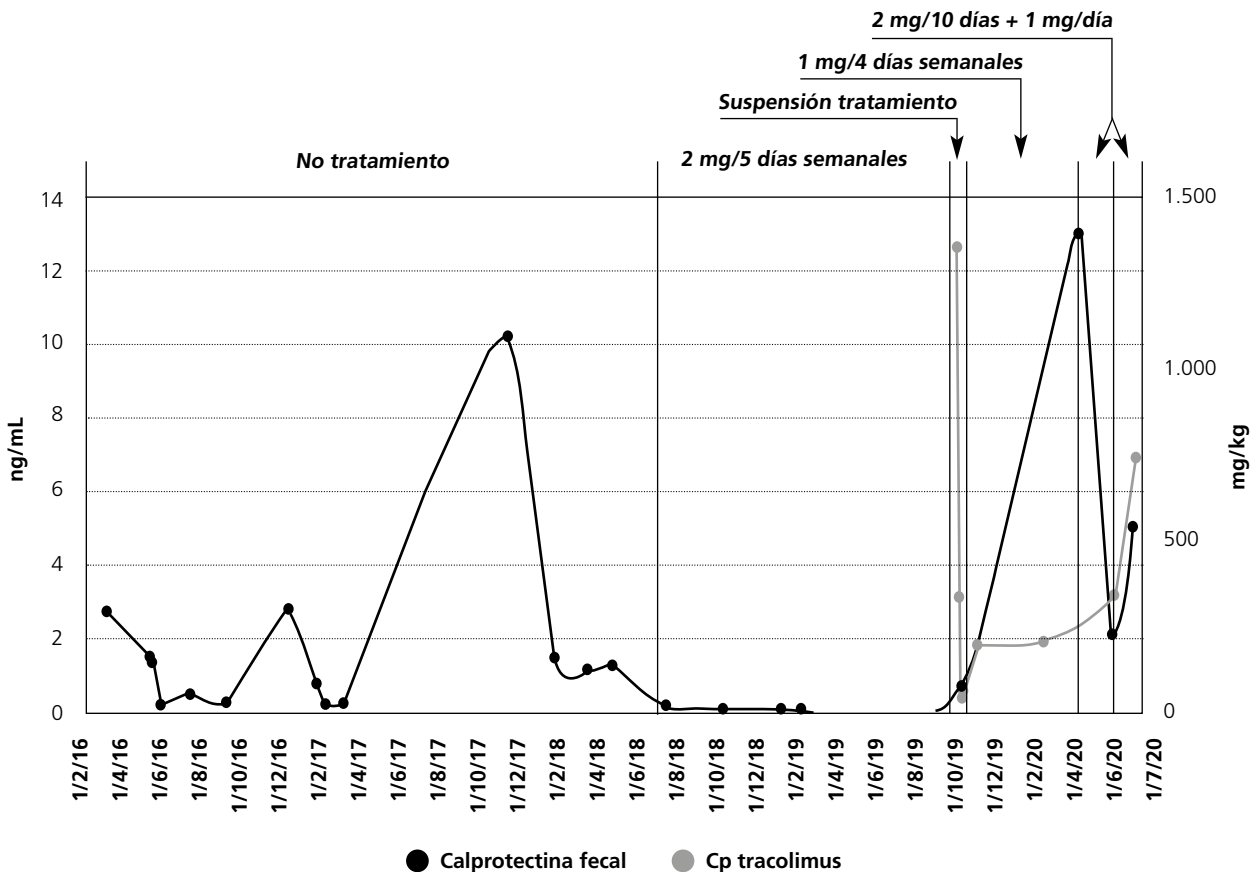
DISCUSIÓN

El drenaje venoso del recto está constituido principalmente por dos "bloques" venosos. El primero, a través de la vena rectal superior acaba vaciando en la vena mesentérica inferior y ésta al sistema porta-hepático, produciéndose efecto de primer paso (EPP) hepático. El segundo drena la zona del conducto anal, la zona inferior de la ampolla rectal y la parte superior del recto perineal. Las venas implicadas son las venas rectales inferiores y medias así como la vena sacra media. Este conjunto de venas vacía en la vena ilíaca, evitando el sistema porta-hepático⁶. Esta característica anatómica implica que no todo el fármaco va a tener EPP hepático. Además, la frecuencia defecatoria, la inflamación y las secreciones características de estos pacientes favorecen una absorción errática difícil de predecir. Independientemente del metabolismo hepático, el tacrolimus puede metabolizarse en la pared intestinal por el citocromo CYP3A5. La presencia de este isoenzima disminuye a medida que se avanza en el tubo digestivo, siendo el colon la zona con menor expresión. Esto genera una menor metabolización cuando el fármaco es administrado vía rectal, así como una elevada variabilidad interindividual en función del genotipado del paciente⁷.

El enema de tacrolimus es una opción terapéutica tópica para la proctitis y la CU izquierda cuando no hay respuesta al tratamiento habitual⁸. En nuestro caso pudimos ajustar la dosis para reducir la exposición sistémica al fármaco y así evitar posibles complicaciones. Debido a la elevada variabilidad interindividual en el metabolismo de este fármaco, su absorción errática en forma de enema, el EPP parcial y a la potencial toxicidad, es recomendable monitorizar su Cp para evaluar el grado de absorción, individualizar la pauta posológica y establecer el beneficio/riesgo del tratamiento.

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

Figura 1. Monitorización de la Cp de tacrolimus (eje vertical izquierdo) y CF (eje vertical derecho) a lo largo del tratamiento en función de las diferentes pautas posológicas. El periodo en el que se aplican las distintas pautas posológicas aparece indicado arriba. La Cp de tacrolimus se representa mediante líneas grises y la CF mediante líneas negras



BIBLIOGRAFÍA

- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Yamile Z, Hinojosa J, Gomollón F et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(1):1-57.
- Mir Bonafé JM, Fernández López E, Nieto González G, De Unamuno Pérez P, et al. Manifestaciones cutáneas en enfermedad inflamatoria intestinal. Piel. Formación continuada en dermatología. 2011;26(9):451-464.
- Hsu DC, Katelaris CH. Long-term management of patients taking immunosuppressive drugs. Aust Prescr. 2009;32:68-71.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterología y hepatología. 2007; 30(3):117-129.
- van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van

Dekken H et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:193-198.

- de Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T. Cáncer de recto: anatomía quirúrgica, preoperatorio, preparación del paciente. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. 2004;20(3):1-13.
- Gelder TV, Etsouli O, Moes DJ, Swen JJ. Comparison of the Impact of Pharmacogenetic Variability on the PK of Slow Release and Immediate Release Tacrolimus Formulations. Genes (Basel). 2020;11(10):1205.
- Fehily SR, Martin FC, Kamm MA. Simple water-based tacrolimus enemas for refractory proctitis. JGH Open. 2019;4(4):561-564.



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

Abordaje multidisciplinar con resultados en salud en paciente VIH crónico complejo con sospecha de infección por SARS-CoV-2

DE LA CALLE-RIAGUAS B¹, BRICEÑO-CASADO MP¹, GIL-SIERRA MD²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

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

Fecha de recepción: 12/10/2021 - Fecha de aceptación: 09/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300017>

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conlleva una mayor prevalencia de pluripatología, polifarmacia y carga terapéutica a una edad más temprana que en la población general. Los problemas potenciales asociados a la polifarmacia pueden afectar a la adherencia al régimen de terapia antirretroviral, aspecto fundamental en el control de la patología, así como aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas, eventos adversos, hospitalizaciones, caídas y muerte. Todo esto hace que el manejo de estos pacientes sea complejo, requiriendo una atención in-

tegral con un enfoque multidisciplinar en el que se consideren todas las particularidades de este grupo de población, centrado en la mejora de su calidad de vida.

Presentamos el caso de un varón de 70 años diagnosticado en 2005 de VIH con múltiples comorbilidades asociadas, que ingresa por sospecha de infección por SARS-CoV-2. Durante el ingreso, se realiza interconsulta al Servicio de Farmacia Hospitalaria para un posible ajuste del tratamiento farmacológico, que propone una serie de recomendaciones para reducir la complejidad farmacoterapéutica, así como el perfil de interacciones, contribuyendo a la resolución positiva del cuadro del paciente.

Palabras clave: **Polifarmacia, interacciones farmacológicas, terapia antirretroviral, envejecimiento, VIH.**

Multidisciplinary approach with health outcomes in a complex chronic HIV patient with suspected SARS-CoV-2 infection

SUMMARY

The increased life expectancy in patients with human immunodeficiency virus (HIV) leads to a higher prevalence of multi-pathology, polypharmacy and treatment burden at an earlier age than in general population. Potential problems associated with polypharmacy can affect adherence to the antiretroviral

therapy regimen, a fundamental aspect in disease control, and increase the risk of drug interactions, adverse drug reactions, hospital admissions, falls and death. Therefore, the management of these patients is complex, requiring comprehensive care with a multidisciplinary approach that takes into account all the particularities of this population group,

focused on improving their quality of life. We present the case of a 70-year-old man diagnosed in 2005 with HIV with multiple associated comorbidities, who was admitted to the hospital with suspected SARS-CoV-2 infection. During admission, the Hospital Pharmacy Service was consulted for a possible adjustment of pharmacological treatment, which proposed several recommendations to reduce the complexity of pharmacotherapy, as well as the profile of interactions, that contributed to positive resolution of patient's condition.

Key words: **Polypharmacy, drug interactions, antiretroviral therapy, aging, HIV.**

INTRODUCCIÓN

La introducción de la terapia antirretroviral (TAR) de alta eficacia para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha reducido la morbilidad y la mortalidad asociadas, aumentando la esperanza de vida^{1,2}. Sin embargo, el envejecimiento conlleva la aparición de patologías, que en estos pacientes se manifiestan a una edad más temprana, debido al estado de inflamación sistémica crónica producida por la propia infección del VIH^{3,4}. La pluripatología incrementa el número de fármacos concomitantes al TAR, dando lugar a la presencia de polifarmacia⁵.

Los problemas potenciales asociados a la polifarmacia pueden afectar a la adherencia al TAR –fundamental en el control de la patología–, así como aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas, eventos adversos (EA), hospitalizaciones, caídas y muerte^{1,3,5}. Todo esto hace que el manejo de estos pacientes sea complejo, requiriendo una atención integral con enfoque multidisciplinar en el que se consideren todas sus particularidades, centrado en incrementar su calidad de vida.

El objetivo de este trabajo ha sido mejorar los resultados en salud y la optimización farmacoterapéutica en un paciente crónico complejo con VIH, como ejemplo de trabajo multidisciplinar entre farmacéutico hospitalario, médico especialista y paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 70 años con antecedentes personales de alergia a pirazolonas e intolerancia a penicilinas. En 2005 fue diagnosticado de VIH, iniciando tratamiento con abacavir/lamivudina y saquinavir/ritonavir. En 2011 se sustituye saquinavir/ritonavir por

darunavir/cobicistat (DRV/c) para mejorar la tolerancia al TAR, manteniendo abacavir/lamivudina. En 2018, debido a factores de riesgo cardiovascular y para simplificación del régimen terapéutico, se cambia a tenofovir alafenamida/emtricitabina/darunavir/cobicistat, con el que continúa actualmente.

Como comorbilidades presenta dislipemia, hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Parkinson, trastorno obsesivo de la personalidad (TOP) e hiperuricemia. Además, presentó un episodio de ictus lacunar en 2005.

En febrero de 2021 el paciente acude a Urgencias tras una caída. Se observa infiltrado bilateral en radiografía de tórax. Analítica con leucocitos 16900/μl, dímero-D 4397 ng/ml, sodio 134,3 mmol/l, PCR 38,6 mg/l y procalcitonina 0,18 ng/ml. Se solicita PCR para SARS-CoV-2 y hemocultivos. Tras valoración de pruebas complementarias, se sospecha infección por SARS-CoV-2, por lo que ingresa en planta de Medicina Interna e inicia terapia de soporte con enoxaparina, metiprednisolona, colchicina y levofloxacino.

Al tratarse de un paciente de edad avanzada, pluripatológico y con polifarmacia (tabla 1), se realiza interconsulta al Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) para valoración geriátrica integral centrada en el paciente y análisis de la complejidad farmacoterapéutica. Tras revisión del tratamiento, el SFH propone diversas recomendaciones. El paciente estaba en tratamiento con veintitrés fármacos incluyendo TAR, encontrándose siete interacciones clínicamente relevantes^{6,7} por lo que se informa al médico prescriptor de las interacciones potenciales, así como de las recomendaciones sobre su manejo (tabla 2).

Tabla 1. Tratamiento del paciente al ingreso hospitalario

Tratamiento domiciliario del paciente		
Indicación	Tratamiento	Pauta posológica
VIH	Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg	1 comprimido cada 24 horas
Dislipemia	Rosuvastatina 20 mg	1 comprimido cada 24 horas
Hipertensión arterial	Irbesartán/hidroclorotiazida 300/12,5 mg	1 comprimido cada 24 horas
	Carvedilol 25 mg	1 comprimido cada 24 horas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Aclidinio/formoterol 340/12 mcg	1 inhalación cada 12 horas
Parkinson	Carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg	1 comprimido cada 8 horas
Trastorno obsesivo de la personalidad	Escitalopram 15 mg	1 comprimido cada 24 horas
Hiperuricemia	Alopurinol 100 mg	1 comprimido cada 24 horas
Incontinencia urinaria	Mirabegrón 50 mg	1 comprimido cada 24 horas
Profilaxis secundaria tras accidente cardiovascular	Ácido acetil salicílico 300 mg	1 cápsula cada 24 horas
Profilaxis gastropatía	Omeprazol 20 mg	1 comprimido cada 24 horas
Insomnio	Lorazepam 1 mg	1 comprimido cada 24 horas
Tratamiento iniciado en el ingreso		
Tratamiento de soporte infección por SARS-CoV-2	Enoxaparina 60 mg	1 jeringa cada 24 horas
	Metilprednisolona 40 mg	1 comprimido cada 24 horas
	Levofloxacino 500 mg	1 comprimido cada 24 horas
	Colchicina 0,5 mg	1 comprimido cada 24 horas
	Paracetamol 1 g	1 comprimido cada 8 horas

Tabla 2. Interacciones clínicamente relevantes y recomendaciones de mejora de tratamiento

Interacciones clínicamente relevantes		
Fármacos implicados	Resumen de la interacción	Recomendación farmacoterapéutica
Colchicina-carvedilol	Posible incremento de los niveles plasmáticos de colchicina por co-administración con carvedilol	Disminución de dosis o suspensión de colchicina
Enoxaparina-escitalopram	Posible incremento del efecto anticoagulante de enoxaparina por co-administración con escitalopram	Disminución de dosis de escitalopram y monitorizar signos de sangrado
Formoterol-carvedilol	Posible disminución del efecto broncodilatador de formoterol por co-administración con DRV/c	Usar con precaución/monitorizar
DRV/c-colchicina	Posible incremento de los niveles plasmáticos de colchicina por co-administración con DRV/c	Disminución de dosis o suspensión de colchicina
DRV/c-metilprednisolona	Posible incremento de los niveles plasmáticos de metilprednisolona por co-administración con DRV/c	Disminución de dosis de colchicina y monitorizar efectos adversos de corticoide
DRV/c-levodopa/carbidopa	Posible incremento de los niveles plasmáticos de levodopa/carbidopa por co-administración con DRV/c	Monitorizar eficacia de levodopa/carbidopa
DRV/c-rosuvastatina	Posible incremento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina por co-administración con DRV/c	Sustitución por pitavastatina (presenta menos interacciones) y monitorizar efectos adversos de estatina
Recomendaciones de mejora de tratamiento		
Fármaco	Recomendación farmacéutica	Justificación
Colchicina	Suspender	Alto potencial de interacciones, estrecho margen terapéutico y dudosa eficacia en el tratamiento de la COVID-19
Metilprednisolona	Reducción de dosis	Aumento de concentración por interacción con DRV/c
Mirabegrón	Suspender	Beneficio clínico modesto (reducción marginal de unas 0,5 micciones/día respecto al placebo), riesgo de aumento de HTA
Escitalopram	Reducción de dosis	Riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG
AAS	Reducción de dosis	Dosis superiores a 150 mg día de AAS aumentan el riesgo de sangrado, sin evidencia de una mayor eficacia
Lorazepam	Reducción progresiva 10-25% dosis cada 2-3 semanas	No se recomienda el uso de benzodiazepinas durante más de 4 semanas en ancianos (riesgo de sedación prolongada, confusión, caídas)

DRV/c: darunavir/cobicistat; AAS: ácido acetilsalicílico; ECG: electrocardiograma.

En cuanto a la terapia de soporte por la sospecha de infección por SARS-COV-2, se propone la suspensión de colchicina, dado el alto potencial de interacciones, estrecho margen terapéutico y dudosa eficacia en el tratamiento de la COVID-19⁸, además de reducción de dosis de metilprednisolona por su interacción con DRV/c.

Respecto al tratamiento crónico, el paciente recibía tratamiento con mirabegrón. Sin embargo, los antiespasmódicos urinarios suelen aportar un beneficio clínico modesto

que podría no justificar la toxicidad en algunos casos⁹. Mirabegrón está asociado a hipertensión grave, pudiendo empeorar el control de su HTA, por lo que el SFH propuso su suspensión. El tratamiento del TOP consistía en escitalopram. Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT con dosis altas de escitalopram en mayores de 65 años, se propuso reducción de dosis. Desde 2005, el paciente recibía tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg como profilaxis secundaria de ictus. Según criterios Stopp-Start,

dosis superiores a 150 mg día aumentan el riesgo de sangrado, recomendándose también su reducción¹⁰. Por otra parte, en 2004 comenzó con lorazepam por insomnio, sin registro de su valoración en la historia clínica, por lo que se sugiere reevaluar su necesidad y reducción gradual.

Ante las propuestas sugeridas, el médico decide suspender colchicina y mirabegón, y reducir dosis de metilprednisolona, escitalopram y AAS. Al segundo día del ingreso se obtiene resultado negativo de PCR, y en los hemocultivos, se objetiva crecimiento de *Klebsiella oxytoca* ampicilina resistente, siendo sensible al resto de antibióticos testados. Se inicia tratamiento con ciprofloxacino y amikacina, recomendándose desde el SFH monitorización de niveles farmacoterapéuticos de amikacina según características farmacocinéticas.

Dada la complejidad del paciente y riesgo elevado de interacciones con TAR, el SFH realizó un estudio del historial previo de TAR, así como de genotipos de resistencias. Se acuerda con el especialista de patologías infecciosas cambio a bictegavir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, evitando así interacciones con inhibidores de proteasa potenciados.

Tras el ajuste de farmacoterapia e inicio de terapia dirigida de amikacina, con ajuste posológico en base a monitorización de niveles, el paciente completa diez días de antibioterapia con buena evolución, por lo que se decide alta hospitalaria.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, el abordaje multidisciplinar sobre la polimedición en un caso de alta complejidad farmacoterapéutica ha resultado positivo en la resolución del cuadro de gravedad del paciente. La intervención realizada ha favorecido también su evolución a largo plazo, ya que a los 7 meses de seguimiento, el paciente no ha precisado ingresos hospitalarios ni visitas a Urgencias, refiriendo buen cumplimiento y buena tolerancia a la medicación.

Ante un paciente anciano frágil polimedicado con VIH, resulta fundamental la revisión de las interacciones del TAR con el resto de medicación concomitante, así como la valoración de criterios explícitos de medicación inapropiada en geriatría (Beers y Stopp-Start) y la desprescripción de tratamientos con eficacia modesta-residual^{5,10}. De esta forma se consigue mejorar la calidad asistencial al adecuar la farmacoterapia y disminuir los problemas relacionados con medicamentos. Asimismo, la revisión profunda de la medicación en pacientes con sospecha de infección por SARS-Cov-2 es muy ventajosa, ya que se obtiene una mejora en seguridad,

previniendo interacciones y EA, aun en pacientes que finalmente resultan ser negativo como el nuestro⁴.

Por todo ello, resulta fundamental que el enfoque terapéutico de estos pacientes priorice la optimización farmacoterapéutica y el control de la prescripción potencialmente inapropiada.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Gimeno Gracia M, Sánchez Rubio J, Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R. Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT. *Farmacia Hospitalaria* 2020;44(4): 127-134. DOI: 10.7399/fh.11367.
2. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross-sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12877-018-0789-0.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Berti A, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120-6. DOI: 10.1093/cid/cir627.
4. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2021 [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/documentos/110521_Doc_CONSENSO_ENVEJECIMIENTO_Y_VIH.pdf.
5. Grupo de estudio del sida-Seimc (GeSIDA). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Deprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH [Internet]. 2018. [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/11/gesida-guiasclinicas-noviembre-2018-desprescripcion-farmacologica.pdf>.
6. Liverpool HIV Drug Interactions [Internet]. University of Liverpool. [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/>.
7. Drug Interactions: Lexicomp [Internet]. 2021. [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>.
8. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021:3-21. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>.
9. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de Atención Primaria de Euskadi. Informe de Evaluación N° 216/2014: Mirabegón. [Internet]. 2014. [citado 23 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/eu_def/adjuntos/M/mirabegrona/Mirabegrona_informe.pdf.
10. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher PF y Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273-279. DOI: 10.1016/j.regg.2009.03.017.



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

Inteligencia artificial en Farmacia Hospitalaria: Primum non nocere

GIL-SIERRA MD¹, BRICEÑO-CASADO MP¹, MORENO-RAMOS C²

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

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

Fecha de recepción: 03/07/2023 - Fecha de aceptación: 05/07/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000300018>

Señor Director:

Montero *et al* llevaron a cabo un análisis de las oportunidades y limitaciones de la herramienta ChatGPT en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, concluyendo que debemos enfocarnos en responder a la pregunta "¿cómo utilizaremos la inteligencia artificial (IA) de una forma responsable, segura y que mejore los resultados en salud de nuestros pacientes?"¹.

Teniendo en cuenta que se han descrito respuestas de IA sobre consultas médicas con importantes limitaciones que incluso requieren correcciones² o que se ha incurrido en la generación de evidencia científica fraudulenta³, parece razonable valorar la pregunta con la que finaliza el manuscrito de Montero *et al*¹ desde la perspectiva de la locución latina: *Primum non nocere*. El uso prematuro de IA junto a la escasa experiencia en intervenciones clínicas y/o farmacéuticas puede derivar en situaciones que no sólo no aporten un beneficio al paciente, sino que se traduzcan en un empeoramiento de la *praxis* desarrollada actualmente. Montero *et al* comentan que una de las potenciales aplicaciones de IA es como gestor administrativo inteligente en procesos repetitivos o de escaso valor clínico. De hecho, son aquellos procesos no repetitivos con elevado valor científico-técnico en los que precisamente el especialista en Farmacia Hospitalaria se diferencia de la mayoría de los profesionales sanitarios. El ejercicio del farmacéutico hospitalario necesita de un dinamismo y actualización constante, en el que se debe integrar adecuadamente la información según la evidencia científica con la disponibilidad de los recursos, teniendo en cuenta algunos factores idiosincrásicos. Un buen ejemplo de ello podría ser la búsqueda y gestión de nuevas alternativas terapéuticas tras un desabastecimiento⁴ en una determinada área geográfica, cuyas circunstancias particulares difieren de las que se pudieran presentar en otras zonas. En muchas de estas situaciones podrían verse involucrados factores humanos que para la IA serían francamente difíciles de gestionar, teniendo en cuenta que en ocasiones los problemas no se deben a limitaciones técnico-científicas, sino puramente humanas.

No obstante, es innegable que el uso de IA en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria tomará impulso en los próximos años, aun cuando estas herramientas se encuentran en un estado inmaduro para confiarles nuestra práctica asistencial diaria en procesos de difícil manejo. De hecho, los profesionales involucrados en la Farmacia Hos-

pitalaria podrían erigirse como agentes pivotaes en el entrenamiento y desarrollo de tecnología IA. Por una parte, los farmacéuticos poseen una interesante formación metodológica y basada en la evidencia científica que permitiría corregir errores detectados en las respuestas de estas herramientas⁵. Asimismo, la farmacia -tanto comunitaria como hospitalaria- es frecuentemente el área seleccionada por el paciente para intentar resolver aquellas dudas que no se ha atrevido o ha olvidado formular ante otros profesionales. Este elevado contacto -y confianza- con los pacientes podría beneficiarnos a la hora de poder educarlos en el uso adecuado de la IA. Y este hecho favorecería a su vez el desarrollo de esta tecnología.

La IA se presenta como un método fascinante para multiplicar nuestra capacidad profesional y que debe ser potenciado⁶. No obstante, hay que tratar a estas herramientas como medio y no como fin. No se debería incurrir en el error de la tecnologización a toda costa, sino para mejorar gradualmente el conjunto de procesos asistenciales en los que el farmacéutico hospitalario se vea involucrado. De esta manera, el aprendizaje sobre la aplicación de la IA tendría inherente una menor carga de riesgos para los pacientes y profesionales. Y es que no sólo se podrían ver afectadas la eficacia y seguridad de los tratamientos, sino también la propia formación de los nuevos profesionales. Otro posible error podría ser reducir la formación clínico-farmacéutica para potenciar casi exclusivamente las capacidades tecnológicas de los farmacéuticos internos residentes. Realmente, se deberían aunar ambos aspectos para que no se perdieran conocimientos imprescindibles de nuestra profesión, a la vez que se intentara impulsar el progreso de la misma. Al fin y al cabo, se trata de que el "hombre que controle a la máquina" siga conservando unas nociones científico-técnicas elevadas para evitar que sea "la máquina quien controle al hombre" o que "el hombre no sea nada sin la máquina".

La implantación de la IA en los servicios de farmacia requiere una inversión de recursos que, aunque es necesaria, puede ser difícil de conseguir en los próximos años. Esta situación podría ser similar a la que se observa -de forma crónica- en el ámbito de la investigación sanitaria. Además, la posibilidad de una posible recesión de la inversión sanitaria podría retrasar la incorporación de la IA⁷. Teniendo en cuenta todo lo anterior, se podría responder a la cuestión "¿cómo utilizaremos la IA de una forma responsable, segura y que mejore los resultados en salud

✉ María del Pilar Briceño Casado · Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Ronda de Circunvalación s/n, 11407 Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

✉ E-mail: pilarbricenocasado@gmail.com

de nuestros pacientes?" de la siguiente manera: de forma gradual y paulatina considerando a esta herramienta como un medio y no como un fin, sin olvidar la importancia de los conocimientos científicos-técnicos ni el valor humano, y con una premisa esencial: *Primum non nocere*.

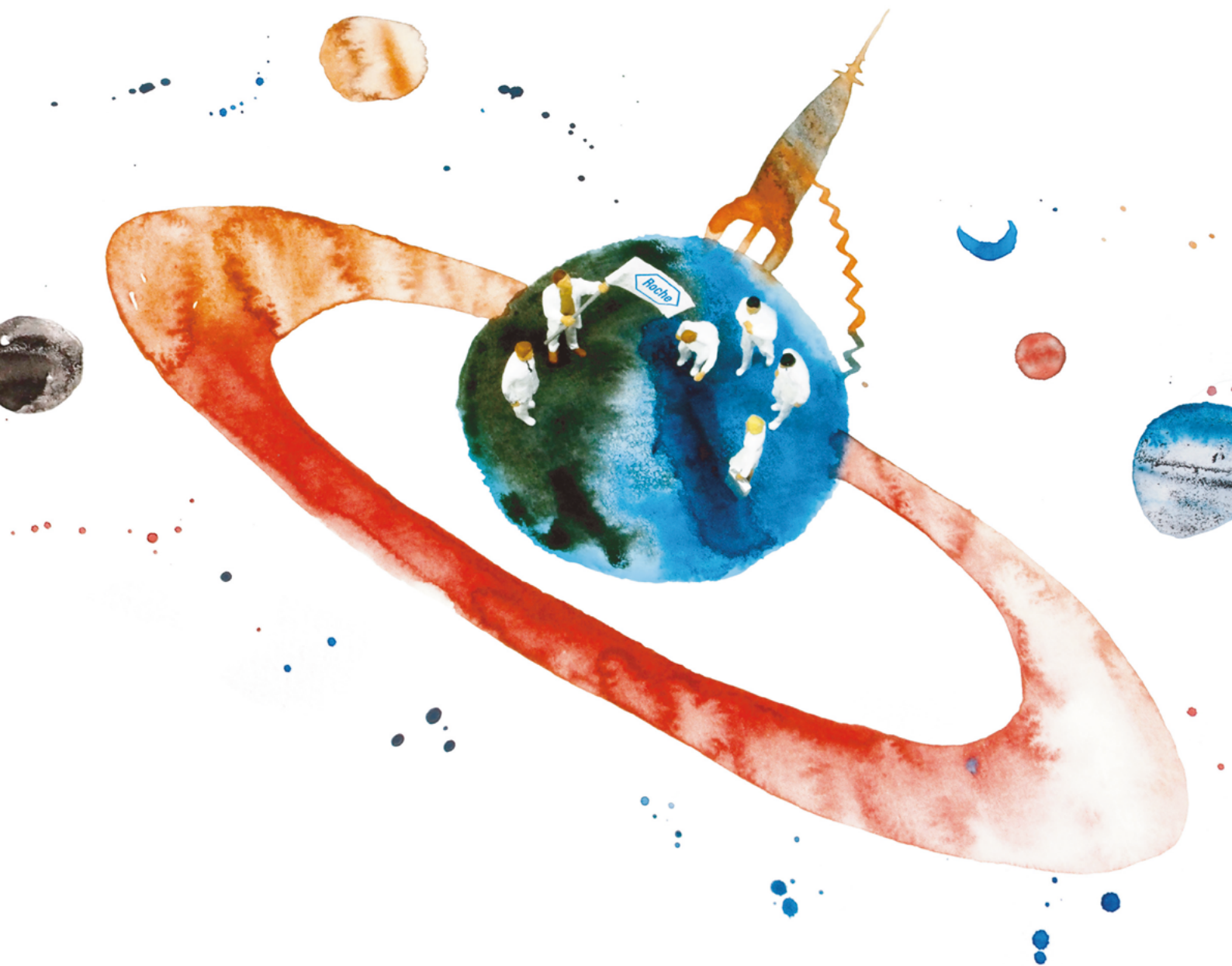
Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montero Delgado JA, Gonzalez Perez Y. Hola Chat GPT, ¿Qué hace una inteligencia artificial como tú en una farmacia hospitalaria como ésta? Rev. OFIL-ILAPHAR. 2023 [first on line]
2. Johnson D, Goodman R, Patrinely J, Stone C, Zimmerman E, Donald R, et al. Assessing the accuracy and reliability of AI-generated medical responses: an evaluation of the Chat-GPT model. Res Sq. 2023;rs.3.rs-2566942. Doi: 10.21203/rs.3.rs-2566942/v1
3. Májovský M, Cerný M, Kasal M, Komarc M, Netuka D. Artificial intelligence can generate fraudulent but authentic-looking scientific medical articles: Pandora's Box has been opened. J Med Internet Res. 2023;25:e46924. Doi: 10.2196/46924.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Problemas de suministro de medicamentos. [Internet]. 2023 [citado 29 de junio 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/profesional-sanitario/problemas-de-suministro-de-medicamentos/>
5. López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. Farm Hosp. 2020;45(1):45-47. Doi: 10.7399/fh.11560.
6. Ranchon F, Chanoine S, Lambert-Lacroix S, Bosson JL, Moreau-Gaudry A, Bedouch P. Development of artificial intelligence powered apps and tools for clinical pharmacy services: A systematic review. Int J Med Inform. 2023; 172:104983. Doi: 10.1016/j.ijmedinf.2022.104983.
7. Ramírez L. Bruselas ve insostenible el gasto de la sanidad española y pide recortes al Gobierno. [Internet]. El Liberal. 2023 [citado 29 de junio 2023]. Disponible en: <https://theobjective.com/economia/2023-06-07/bruselas-pide-gobierno-controlar-gasto-sanidad/>



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





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.

