

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 33 N°4

Editoriales

- Más salud desde la farmacia
Encinas Barrios C 327
- Evaluación y posicionamiento para la incorporación de nuevos fármacos en terapéutica: la valiosa experiencia de REvalMed en España
Alegre del Rey, EJ 328

Originales

- Calidad de las prescripciones de medicamentos opioides posterior a una intervención educativa en médicos residentes
Estrada de la Rosa CE, Brennan Bourdon LM, Escutia Gutiérrez R, Ruiz Padilla AJ 331
- Influencia de la pandemia COVID-19 en la tasa de vacunación antigripal
Romero Quiroz CM, Fernández Cañabate E, Figueiredo-Escribà C, Miserachs Aranda N, Modamio Charles P, Fernández Lastra C, Mariño Hernández EL 336
- Evaluación de la interacción de capecitabina con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con cáncer de colon metastásico
Rodríguez Quesada PP, Caro Teller JM, García Muñoz C, Cortijo Cascajares S, Fernández Redondo D, Ortiz Pérez S, Rosas Espinoza CR, Ferrari Piquero JM. 341
- Reactivación de citomegalovirus en pacientes críticos con infección por COVID-19
Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Vicente-Iturbe C, Claraco-Vega LM 347
- Variation in renal parameter values after a change in antiretroviral therapy from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide to bicittegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide
Alonso Zazo FJ, Sánchez-Rubio Ferrández J, Gaspar Alonso-Vega G, Molina García T. 355
- Corticosteroid safety in COVID-19 patients: a pharmacovigilance study
Maza-Larrea JA, Gutiérrez-Villegas I, Rosado-Hernández F, Peredo-Gómez KM, Puerto-García M, Pérez-Barragán A, Quiroz-Martínez A, Berrios-Bárceñas EA, Rojas-Velasco G 358
- Utilización de antibióticos restringidos en la práctica clínica: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftarolina y dalbavancina
Hernández-Terciado C, Calvo-Salvador M, Delgado-Téllez-de-Cepeda L, Ramos-Martínez A, Sánchez-Guerrero A 365
- Análisis de un algoritmo de riesgo de errores de medicación: una experiencia portuguesa
Forrester Quesada M, Faustino Santos JI, Gonçalves Aperta JM. 371

Artículos especiales

- Protocolo de optimización de uso de medicamentos biológicos en enfermedades inflamatorias inmunomediadas
Gil-Sierra MD, Moreno-Ramos C, Ríos-Sánchez E, Pedrosa-Martínez M, Armario-Hita J, Ceballos-Cauto C, Gómez-Rodríguez F, Borrero-Rubio JM 378

- Protocolo del proyecto de investigación: efectividad y seguridad de galcanezumab en pacientes con migraña. Resultados en práctica clínica habitual
Zayas Soriano M, Bernabéu Martínez MA, Bonete Sánchez M, Hernández Guio A, Planelles de Castro M, Aznar Saliente T 384

Revisión

- Influencia psicoemocional de la pandemia por COVID-19 en la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes con patologías reumáticas
Villaverde Piñeiro L, Cachafeiro Pin AI, Martín Clavo S, Parra Parra E, Neira Blanco P, Silva Castro MM 392

Casos clínicos

- Uso de remdesivir en ciclos repetidos y terapia de mantenimiento con emtricitabina/tenofovir contra SARS-CoV-2 persistente en paciente inmunocomprometido
Wang Shan S, Moreno Díaz R, Apezteguia Fernández C 401
- Efectividad y seguridad del uso en segunda línea de brentuximab vedotina en paciente con linfoma de Hodgkin
Salmerón Navas FJ, Camean Castillo M. 405
- Fórmula magistral de oxibutinina y prazosina para la obstrucción primaria del cuello vesical en prematuros
Muñoz Cid CL, Claramunt García R, Muñoz Cid MF, Caba Porras I 407
- Bezlotoxumab en la profilaxis de la infección recurrente por Clostridium difficile. Resultados en una serie de 4 casos
Hernández Sánchez M, Nájera Pérez MD, Gutiérrez Sánchez JA, Manresa Ramón N 409
- Síndrome hemofagocítico en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con ibrutinib. A propósito de dos casos
Fernández-Bravo Rodrigo J, Flor García A, Martín Niño I, Barreda Hernández D 412
- Meningitis por Listeria: administración de gentamicina intraventricular y monitorización de concentraciones en líquido cefalorraquídeo
Díez Vallejo C, López Noguera Q, Toro Blanch C, Gratacós Santanach L 416
- Conversion of the etiology of autoimmune hemolytic anemia
Giménez Giner S, Llopis Alemany A, Porta Oltra B, Climente Martí M 418
- Notificação de reações adversas a medicamentos e implicações na gestão de stocks de uma farmácia de ambulatório Hospitalar
Martins C, Berenguer M, Gonçalves R, Vieira D 421
- Más allá del síndrome de intolerancia a múltiples drogas
Scolari MJ 423
- Importancia de las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes en el ecosistema sanitario
Regueras E, Torres LM, Vergés J 425



**Haciendo
posible lo
imposible.**

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®



Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

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

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

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

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

Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL)



Junta Directiva de OFIL-Internacional

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:	Patricia Guadalupe Acosta Recalde
Costa Rica:	Luis Carlos Monge Bogantes	Perú:	Teresa L. Samamé Zatta
Cuba:	José Ramón Cabrera Cepero	Portugal:	Aida Batista
Ecuador:	Marco Antonio Dehesa Gómez	Puerto Rico:	Wanda T. Maldonado
El Salvador:	Wendi Yanira Osorio	República Dominicana:	Karen Tamariz
España:	Enrique Soler Company	Uruguay:	Alicia Misa
Guatemala:	Anne Marie Liere de Godoy	Venezuela:	Valentina de Freitas

Editorials

More health from pharmacy Encinas Barrios C327
Evaluation and positioning for the incorporation of new drugs in therapeutics: the valuable experience of REvalMed in Spain Alegre del Rey EJ328

Originals

Quality of opioid drug prescriptions after an educational intervention in medical residents Estrada de la Rosa CE, Brennan Bourdon LM, Escutia Gutiérrez R, Ruiz Padilla AJ331
Impact of the COVID-19 pandemic on the flu vaccination Romero Quiroz CM, Fernández Cañabate E, Figueiredo-Escribá C, Miserachs Aranda N, Modamio Charles P, Fernández Lastra C, Mariño Hernández EL336
Evaluation of the interaction of capecitabin with proton pump inhibitors in patients with metastatic colon cancer Rodríguez Quesada PP, Caro Teller JM, García Muñoz C, Cortijo Cascajares S, Fernández Redondo D, Ortiz Pérez S, Rosas Espinoza CR, Ferrari Piquero JM341
Cytomegalovirus reactivation in critically ill patients with COVID-19 infection Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Vicente-Iturbe C, Claraco-Vega LM347
Variation in renal parameter values after a change in antiretroviral therapy from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide to bictegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide Alonso Zazo FJ, Sánchez-Rubio Ferrández J, Gaspar Alonso-Vega G, Molina García T355
Corticosteroid safety in COVID-19 patients: a pharmacovigilance study Maza-Larrea JA, Gutiérrez-Villegas I, Rosado-Hernández F, Peredo-Gómez KM, Puerto-García M, Pérez-Barragán A, Quiroz-Martínez A, Berrios-Bárceñas EA, Rojas-Velasco G358
Use of restricted antibiotics in clinical practice: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftaroline and dalbavancin Hernández-Terciado C, Calvo-Salvador M, Delgado-Téllez-de-Cepeda L, Ramos-Martínez A, Sánchez-Guerrero A365
Analysis of a medication error risk algorithm: a portuguese experience Forrester Quesada M, Faustino Santos JI, Gonçalves Aperta JM371

Artículos especiales

Protocol for optimization of the use of biological drugs in immune-mediated inflammatory diseases Gil-Sierra MD, Moreno-Ramos C, Ríos-Sánchez E, Pedrosa-Martínez M, Armario-Hita J, Ceballos-Cauto C, Gómez-Rodríguez F, Borrero-Rubio JM378
Research project protocol: effectiveness and safety of galcanezumab in patients with migraine. Results in habitual clinical practice Zayas Soriano M, Bernabéu Martínez MA, Bonete Sánchez M, Hernández Guío A, Planelles de Castro M, Aznar Saliente T384

Revision

Psycho-emotional influence of COVID-19 pandemic on medication experience of patients with rheumatic diseases Villaverde Piñero L, Cachafeiro Pin AI, Martín Clavo S, Parra Parra E, Neira Blanco P, Silva Castro MM392
--	------

Clinical cases

Use of repeated courses of remdesivir and maintenance treatment with emtricitabine/ tenofovir against persistent SARS-CoV-2 in immunocompromised patient Wang Shan S, Moreno Díaz R, Apezteguia Fernández C401
Effectiveness and safety of the second-line use of brentuximab vedotin in a patient with Hodgkin's lymphoma Salmerón Navas FJ, Camean Castillo M.405
Oxybutynin and prazosin compounding for primary bladder neck obstruction in premature infants Muñoz Cid CL, Claramunt García R, Muñoz Cid MF, Caba Porras I407
Bezlotoxumab in the prophylaxis of recurrent Clostridium difficile infection. Results in a series of 4 patients Hernández Sánchez M, Nájera Pérez MD, Gutiérrez Sánchez JA, Manresa Ramón N.409
Haemophagocytic syndrome in patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib. Two cases report Fernández-Bravo Rodrigo J, Flor García A, Martín Niño I, Barreda Hernández D412
Listeria meningitis: administration of intraventricular gentamicin and monitoring of concentrations in cerebrospinal fluid Díez Vallejo C, López Noguera Q, Toro Blanch C, Gratacós Santanach L.416
Conversion of the etiology of autoimmune hemolytic anemia Giménez Giner S, Llopis Alemany A, Porta Oltra B, Climente Martí M.418

Letters to the editor

Reporting adverse drug reactions and implications for stock management in a hospital outpatient pharmacy Martins C, Berenguer M, Gonçalves R, Vieira D421
Beyond multidrug intolerance syndrome Scolari MJ423
Importance of scientific societies and patient associations in the healthcare ecosystem Regueras E, Torres LM, Vergés J425



Tu
Farmacéutico
de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

The screenshot shows the website's navigation bar with the logo and text 'Tu Farmacéutico de Guardia' on the left, and menu items: INICIO, ENFERMEDADES, MEDICAMENTOS, PIDA CITA, CONTACTO, and QUIÉNES SOMOS. Below the navigation bar, there is a section titled 'Toda la información que necesita sobre su enfermedad' with a descriptive paragraph. To the right is a search bar with the placeholder 'Type and hit enter'. Below the search bar is a 'Noticias' section with three news items, each with a right-pointing arrow icon.

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

Más salud desde la farmacia

ENCINAS BARRIOS, C

Directora General de Planificación, Ordenación e Inspección Sanitaria y Farmacia, en la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha. Especialista en Farmacia Hospitalaria.

Fecha de recepción: 15/10/2023 - Fecha de aceptación: 16/10/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400001>

Nuestro modelo sanitario pasa por una de las más importantes reflexiones sobre su contribución a la mejora de la salud de las personas en sentido amplio: el cambio de sanidad y enfermedad por salud y prevención, un cambio de paradigma que ha de suponer cómo ayudar a las personas a no enfermar para aumentar su calidad de vida; así, la mejora de la salud y el bienestar de las personas pasa a ser un necesario y estratégico asunto en el desarrollo de las políticas de salud a nivel estatal y autonómico.

También es una apuesta clave para la contribución a la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario que tradicionalmente dedica gran porcentaje de sus recursos a mejorar la salud de las personas cuando enferman, siendo en concreto el medicamento una de las tecnologías sanitarias que más impacta en términos económicos y que, por tanto, ha de formar parte de este nuevo paradigma.

La legislación farmacéutica contempla la necesidad que el medicamento tiene de ir acompañado, siempre, por actuaciones que le añaden valor y aquí es la figura profesional del farmacéutico/a la que aparece con toda su potencia, conocimiento, rigor y vocación. Se trata de incorporar a dichas actuaciones profesionales la orientación o enfoque salutogénico, (“origen de la salud”) como una forma de mirar a la salud en positivo desde aquello que la genera y hace que las personas, las familias y las comunidades la mejoren.

Conocemos bien los efectos beneficiosos del medicamento cuando es necesario y las personas lo utilizan a las dosis, pauta y duración precisas para resolver un problema de salud, pero merece la pena incorporar, en este contexto, un análisis en profundidad, sobre esta orientación en el verdadero papel de las actividades que le añaden valor en nuestro sistema de salud.

La polimedición, sobre todo en personas mayores, el uso de medicamentos de segunda línea para la primera, la prescripción exclusiva de tratamientos farmacológicos para algunos problemas de salud, la falta de adherencia, el elevado consumo de determinados medicamentos como las benzodiacepinas o los antibióticos, la quimioterapia al final de la vida, la dificultad de conciliación de tratamientos prescritos entre distintos ámbitos asistenciales... deben ser consideradas situaciones con franco recorrido de mejora sobre las que aplicar estos principios y enfoques ya bien conocidos y establecidos entre la comunidad científica para que guíen las actuaciones profesionales.

Cobra importancia aquí la participación activa del profesional farmacéutico en los distintos programas de salud que se articulen desde los departamentos con competencias en sanidad y que tienen como cometido ayudar y apoyar a las personas en sus distintos procesos de salud

y prevención de la enfermedad. Esto incluye la mejora de sus hábitos de vida, potenciar el ejercicio físico, los hábitos saludables, de sueño, de educación para la salud e intervenciones sobre su tratamiento farmacológico, entre muchos otros. El objetivo es abordar la salud y bienestar de las personas, formando parte de los equipos profesionales que les atienden, aportando, desde la perspectiva interdisciplinar, el conocimiento experto en el medicamento y su uso racional. Este es el valor añadido necesario para, con el apoyo complementario de otros y otras profesionales avanzar en el aprendizaje y enseñanzas propias de las mejores intervenciones para la salud en un modelo en el que nadie sobra.

Por otro lado, la verdadera orientación a la persona, pasa por corrientes como la humanización de la asistencia. Incorporar ambas orientaciones es fundamental para estar en el lugar sanitario que corresponde a la profesión farmacéutica ante el nuevo reto.

Por último, reflexionar que, el modelo sanitario ofrecerá soluciones innovadoras para la atención a las personas de modo proactivo, que trabajen antes de que la enfermedad aparezca, impulsando medidas preventivas y educando en hábitos saludables. Si bien es cierto que el cambio como sociedad es necesario, como profesión activa y comprometida, es preciso abordar este nuevo paradigma de contribución para la obtención de más salud y bienestar desde la farmacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Acción comunitaria para ganar salud. O cómo trabajar en común para mejorar las condiciones de vida. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/entornosSaludables/local/estrategia/herramientas/docs/Guia_Accion_Comunitaria_Ganar_Salud.pdf
2. Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha. Nota de prensa. Disponible en: <https://www.castillalamancha.es/actualidad/notasdeprensa/castilla-la-mancha-contin%C3%BAa-realizando-el-cambio-de-modelo-apostando-por-la-salud-desde-los-pilares>
3. Plan de Salud de Castilla-La Mancha. Horizonte 2025. [citado 26 de marzo de 2023]. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20210831/plan_de_salud_de_castilla-la_mancha.pdf
4. Recomendaciones para el diseño de Estrategias de Salud Comunitaria. Documento aprobado por la Ponencia de Promoción de la Salud y por el Comité Institucional del Marco Estratégico para la Atención Primaria y Comunitaria el 9 de agosto de 2022. [citado 26 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/entornosSaludables/saludComunitaria/documentosTecnicos/docs/recomendaciones_estrategia_salud_comunitaria.pdf
5. Meneu R. La medicalización de la vida y la reciente emergencia de la “medicalización”. *Farm Hosp.* 2018; 42(4): 174-9.



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

Evaluación y posicionamiento para la incorporación de nuevos fármacos en terapéutica: la valiosa experiencia de REvalMed en España

ALEGRE DEL REY, EJ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz, España.

Fecha de recepción: 19/10/2023 - Fecha de aceptación: 19/10/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400002>

Por razones clínicas y económicas, la forma en que se incorporan los nuevos medicamentos a la terapéutica es un punto clave para los sistemas sanitarios. Para un sistema sanitario público de calidad, resulta muy difícilmente aceptable dejar de financiar nuevos fármacos que presentan un beneficio relevante. En consecuencia, la industria farmacéutica puede elevar sus precios, exprimiendo toda la disponibilidad a pagar del financiador público¹. Esta tensión amenaza el acceso de los pacientes a los medicamentos, daña la sostenibilidad del sistema y excluye a los sistemas sanitarios de muchos países de renta media y baja² –tal como sucede en muchos estados de Hispanoamérica, África, Asia y Europa oriental³–, así como a muchos pacientes en países de elevada renta sin sistemas sanitarios públicos de alta calidad y amplia cobertura, como Estados Unidos.

Por eso, una gestión adecuada precisa conocer el lugar que pueden ocupar los nuevos fármacos en terapéutica frente a las demás opciones. Debe basarse en una evaluación y gestión adecuada, más que criterios promocionales, que influyen de forma relevante en su uso⁴. Los sistemas sanitarios públicos han venido creando instituciones o comisiones multidisciplinarias independientes de evaluación y posicionamiento post-regulatorio, que guían y ayudan a gestionar la incorporación de los nuevos fármacos en la terapéutica a nivel local –las comisiones de farmacia⁵–, regional o nacional. Para disminuir la variabilidad en las decisiones, se creó en España una estructura estatal evaluadora, contando con la propia agencia regulatoria española y la participación de representantes de todas las Comunidades Autónomas, en gran parte expertos en evaluación. Este sistema produjo los “Informes de Posicionamiento Terapéutico”, desde unos inicios modestos en 2013. En 2020, el procedimiento incorporó la revisión del informe inicial por nodos multidisciplinarios para grupos de patologías⁶. Además, se empezaron a añadir y publicar algunas evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario.

Tras 10 años de actividad, con la publicación de 515 informes de nuevos fármacos entre 2013 y 2023⁷ (el 54%, de oncohematología), este sistema acaba de ser desmantelado. El detonante ha sido la sentencia de la Audiencia Nacional, en julio de 2023, favorable a un recurso de la asociación de compañías farmacéuticas (Farmaindustria),

considerando que REvalMed carecía de la base jurídica necesaria y que las evaluaciones económicas no procedían dentro de los informes científicos exigidos por la ley para estudiar la financiación de nuevos medicamentos⁸ –argumento este último de difícil encaje–. En otros países, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de Inglaterra y Gales ha soportado grandes presiones y sigue adelante con esta labor; la *Haute Autorité de Santé* (HAS) francesa y el *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Escocia) continúan realizando oficialmente este tipo de evaluaciones, aunque con importantes diferencias entre ellos. El *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) alemán publica valoraciones del beneficio clínico incluyendo “subindicaciones”.

REvalMed ha conseguido importantes logros y nos ha dejado enseñanzas para la evaluación post-regulatoria. La primera es el propio procedimiento, que constaba de dos secciones⁶; una primera evaluación “farmacoclínica”, independiente del coste, en la que se establece el escenario de utilidad del fármaco: dentro de su indicación aprobada, hay situaciones o subpoblaciones en las que el fármaco puede ofrecer mayor, menor o nula ventaja terapéutica frente a sus alternativas, y también puede presentar mayor o menor incertidumbre de su beneficio.

La segunda sección incluye la evaluación económica y el análisis de impacto presupuestario, partiendo del escenario de utilidad clínica. Esta parte estaba en pilotaje y solo algunos IPT la incluyeron. Con esta información, se procede a la negociación de precio y financiación, tras la cual se realiza el posicionamiento final, teniendo en cuenta los condicionantes de coste.

Si los recursos fueran ilimitados o los precios asumibles, el posicionamiento terapéutico post-financiación sería idéntico al escenario de utilidad clínica considerado en la primera fase, pero precios muy elevados pueden conllevar una negativa de financiación, especialmente en medicamentos con beneficio limitado o de elevada incertidumbre, o una restricción, usándolos solo en los pacientes que obtienen un beneficio más relevante o que presentan más certeza en cuanto al mismo. Las situaciones de incertidumbre en el beneficio pueden tener una solución parcial en los acuerdos innovadores de precio basado en resultados.

✉ Emilio Jesús Alegre del Rey. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Calle Romería, 7, 11510 Puerto Real, Cádiz. España.

✉ emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es

Una segunda enseñanza viene dada por cómo se incorporó en REvalMed la evaluación multidisciplinar. El borrador inicial del informe era realizado generalmente por un evaluador o equipo experto, de acuerdo con un plantilla que cubría todos los aspectos destacables, incluida la valoración del beneficio clínico⁹. Este borrador se remitía a un nodo multidisciplinar de evaluadores y clínicos que lo revisaban conjuntamente y proponían modificaciones. La incorporación de estas propuestas era luego tratada entre los coordinadores del nodo y el equipo redactor del borrador inicial. Catorce nodos y subnodos cubrían grandes áreas de medicamentos (ver tabla 1). Tras consensuar el borrador, la revisión externa se encomendaba a las sociedades científicas implicadas, asociaciones de pacientes e industria.

La tercera enseñanza es el trabajo por consenso dentro de estas revisiones, y no por mayoría o por votaciones. Entre profesionales con experiencia y buena formación científica sin intereses espurios, el consenso es posible profundizando en la evidencia y matizando las afirmaciones, para que sean aceptables por las distintas perspectivas posibles. Para alcanzar una simbiosis, clínicos y evaluadores han de compartir un lenguaje y objetivos comunes. Los clínicos han de tener una sólida formación metodológica, y los evaluadores han de contar con experiencia de selección de medicamentos en el ámbito clínico. Ambos deben ser elegidos por una manifiesta independencia y compartir el objetivo de una incorporación razonable, basada en la evidencia, de los nuevos fármacos a la terapéutica.

Aunque los IPT no adoptaron una clasificación de los fármacos evaluados tras sus conclusiones, en la práctica manejaron categorías como "preferente" cuando un fármaco presentaba un beneficio clínico adicional relevante sobre el estándar, "alternativas" de similar beneficio clínico cuando no había evidencia para preferir uno sobre otro -lo cual favorece la competencia en descuentos-, "opciones" especificando otras situaciones -por ejemplo, condicionadas al uso previo del estándar-, y en algunos casos no se encontró un lugar en terapéutica para el nuevo fármaco con la evidencia disponible.

Es importante que la evaluación farmacoclínica se realice de forma ajena a cuestiones económicas, que se valorarán posteriormente en otras instancias. El Comité asesor para la financiación de la prestación farmacéutica en el SNS (CAPF), que consideró REvalMed como un paso adelante en la dirección correcta y propuso algunas mejoras y reformas, abogó además por la independencia entre los autores de las evaluaciones farmacoclínica/farmacoeconómica, y las instancias políticas¹⁰. Asimismo, es importante diferenciar el campo regulatorio, que asegura el balance beneficio/riesgo en la indicación solicitada, de la evaluación comparativa y posicionamiento relativo de los fármacos en la terapéutica.

Como problemas que necesitaban aún ser resueltos, si bien es importante que los evaluadores y clínicos sigan implicados en la práctica asistencial, se les debería liberar de alguna parte de su carga de trabajo y profesionalizar más su colaboración, sobre todo para conseguir una mayor participación e implicación, así como una mejora en los tiempos de respuesta.

Realizar una evaluación post-regulatoria que especifique el verdadero escenario de utilidad de cada nuevo fármaco es necesario para orientar su incorporación razonable en terapéutica y como base para la evaluación económica/análisis de impacto presupuestario. La experiencia de REvalMed y los IPT ha supuesto un aprendizaje y una experiencia muy valiosos en esta tarea.

Tabla 1. Nodos y subnodos de REvalMed. Cada nodo tiene un coordinador, y cada subnodo, un co-coordinador. Los nodos proponen modificaciones sobre el borrador inicial de evaluación. Tras consensuar los cambios con el redactor, el borrador pasa a revisión externa.

Nodos multidisciplinarios	Subnodos
Enfermedades inmunomediadas	Patología reumática/dermatológica
	Patología digestiva
Enfermedades raras no oncológicas y terapias avanzadas	Enfermedades raras no oncológicas
	Terapias avanzadas
Antiinfecciosos	
Oncología	Digestivo, renal y próstata
	Pulmón
	Ginecología y mama
	Otras patologías no incluidas en las anteriores
Hematología oncológica	
Sistema nervioso central	
Patología cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular, hematología no oncológica y respiratorio	Patología cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular
	Hematología no oncológica
	Respiratorio

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Pricing of cancer medicines and its impact. 2019. [citado 18/19/2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
2. Barber S, Lorenzani L, Ong P. Price setting and price regulation in health coverage. WHO & OECD 2019 [citado 18/10/2023]. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/OECD-WHO-Price-Setting-Summary-Report.pdf>
3. European Parliament. Directorate General for Internal Policies. Environment, public health and scientific policy. EU options for improving Access to medicines [citado 18/10/2023]. Disponible en: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587304/IPOL_STU\(2016\)587304_EN.pdf/](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587304/IPOL_STU(2016)587304_EN.pdf/)
4. Jacob NT. Drug promotion practices: A review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(8):1659-67.
5. Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME; Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. Farm Hosp. 2011;35(6):305-14.
6. Ministerio de Sanidad. REvalMed SNS, 2020. Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud [citado 18/10/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf
7. Ministerio de Sanidad. Informes de posicionamiento terapéutico [citado 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
8. Audiencia Nacional. Sala de lo Contencioso-Administrativo, sección octava. Recurso N°: 0000123/2021 [citado 18/10/2023]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2023/07/Sentencia-de-la-AN-sobre-Plan-Consolidacion-IPT.pdf>
9. Procedimiento normalizado de trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento para la redacción de Informes de Posicionamiento Terapéutico de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, 2020 [citado 18/10/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf
10. Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica en el SNS. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2021. Recomendaciones sobre los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los Medicamentos en el Sistema Nacional de Salud [citado 18/10/2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/CAPF_RECOMENDACIONES_IPT_2021_11_25.pdf



Calidad de las prescripciones de medicamentos opioides posterior a una intervención educativa en médicos residentes

ESTRADA DE LA ROSA CE¹, ESCUTIA GUTIÉRREZ R², RUIZ PADILLA AJ³

1 Servicio de Farmacia y Farmacovigilancia. Instituto Jalisciense de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos. Secretaría de Salud Jalisco (México)

2 Departamento de Farmacobiología. División de Ciencias Básicas. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara (México)

3 Departamento de Farmacia. División de Ciencias Naturales y Exactas. Campus Guanajuato. Universidad de Guanajuato (México)

Fecha de recepción: 05/05/2022 - Fecha de aceptación: 07/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400003>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de una intervención educativa en la calidad de las prescripciones de medicamentos opioides.

Métodos: Se aplicó el instrumento IAM (Índice de Adecuación de la Medicación) a 10 médicos residentes de la subespecialidad de medicina paliativa y del dolor para determinar la calidad de las prescripciones de analgésicos opioides, antes y después de haber realizado una intervención educativa (IE) en farmacoterapia racional.

Resultados: Se analizaron un total de 181 prescripciones, 55 antes y 126 después de la IE. Se mejoraron las puntuaciones del nivel de acuerdo en todos los ítems del perfil descriptivo de los médicos participantes. La calidad de la prescripción aumentó del 14,5% al 73%, mejorando en todas las áreas, excepto la duplicidad de tratamientos.

Conclusiones: La IE mejoró la calidad de las prescripciones y el perfil prescriptivo de los médicos participantes. El instrumento IAM es útil para determinar la calidad de las prescripciones de opioides.

Palabras clave: Educación médica, opioides, prescripción de medicamentos, evaluación educacional, cuidados paliativos.

Quality of opioid drug prescriptions after an educational intervention in medical residents

SUMMARY

Objective: To assess the impact of an educational intervention on the quality of opioid drug prescriptions.

Methods: The MAI (Medication Adequacy Index) instrument was applied to 10 resident physicians of the Pallia-

tive and Pain Medicine Subspecialty to determine the quality of opioid analgesic prescriptions before and after an educational intervention (EI) in rational pharmacotherapy.

Results: A total of 181 prescriptions were analyzed, 55 before and 126 after the EI.

The level of agreement scores improved for all items of the physicians' descriptive profile. Prescription quality increased from 14.5% to 73%, improving in all areas except for duplicity of treatment.

Conclusions: The EI improved the quality of the prescriptions and the physicians' prescribing profile. The MAI instrument is useful to determine the quality of opioid prescriptions.

Key words: Medical education, opioids, drug prescriptions, palliative care.

INTRODUCCIÓN

Durante la formación clínica del médico no se le da suficiente importancia a la elección de un medicamento y toda la información que debería considerarse al prescribirlo¹. Los hábitos de prescripción inapropiados originan tratamientos inefectivos e inseguros que pueden causar daño al paciente y encarecer el tratamiento de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)².

Los errores de medicación (EM) durante la prescripción, la administración o dispensación de medicamentos son un tema importante en las instituciones de salud debido a que tienen consecuencias negativas evitables al producir eventos adversos con consecuencias clínicas y económicas³. La prescripción inapropiada de medicamentos es un problema de salud pública porque aumenta innecesariamente el gasto en salud, además de causar desconfianza en las instituciones de salud⁴.

La prescripción de medicamentos opioides implica un gran reto para la mayoría de los médicos por sus acciones sobre el sistema nervioso central que expone a los pacientes a efectos sedantes, depresión respiratoria, efectos psicoafectivos e hiperalgesia⁵. El control del dolor es un objetivo fundamental en el tratamiento de los pacientes con necesidades de cuidados paliativos, este control se obtiene al seleccionar adecuadamente el medicamento prescrito por parte del médico tratante y que el paciente esté de acuerdo con la medicación prescrita, situación que se complica en el contexto de los cuidados paliativos⁶.

La OMS desarrolló la "Guía de la buena prescripción" dirigida a los estudiantes de medicina, que describe el proceso de la prescripción razonada centrada en la enseñanza de habilidades útiles para la práctica profesional. Con base en estos conceptos, desarrollar talleres educativos teórico prácticos de farmacoterapia racional, puede mejorar las habilidades en la selección y la prescripción de medicamentos de los médicos en formación⁷.

Dentro de las estrategias que han demostrado mejorar los resultados de la calidad asistencial se encuentran las intervenciones educativas reforzadas con entrevistas individuales, además de la inclusión de farmacéuticos clínicos en el equipo de salud⁸, es por ello que el objetivo de este estudio se centra en evaluar el impacto de una intervención educativa (IE) para mejorar la prescripción de medicamentos analgésicos opioides en pacientes con necesidades de cuidados paliativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasiexperimental, en el período de septiembre de 2018 a febrero de 2019. La población de estudio constó de 10 médicos residentes de la subespecialidad de medicina paliativa y del dolor, todos ellos firmaron su consentimiento para participar en el estudio. Se les aplicó una encuesta tipo Likert de 6 ítems, para identificar patrones o hábitos prescriptivos y determinar así la autopercepción de los médicos al prescribir medicamentos opioides antes y después de realizar la IE. La encuesta aborda elementos considerados indispensables para realizar una prescripción con calidad como son: definir objetivos terapéuticos, considerar diferentes alternativas farmacológicas en base a eficacia, seguridad y costo, además de respetar las opiniones de los pacientes⁹. Los valores en la escala de respuestas se establecieron considerando las respuestas como 1 para quienes estaban totalmente en desacuerdo, hasta 5 para quienes estaban totalmente de acuerdo.

Se evaluaron las prescripciones (recetas emitidas por los participantes) de medicamentos analgésicos opioides en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico con necesidades de cuidados paliativos empleando el índice de adecuación de los medicamentos (IAM), dicho instrumento evalúa la adecuación farmacoterapéutica de los medicamentos, un proceso de revisión clínica de la medicación en el que se valoran los criterios que determinan qué medicamento es más eficaz y seguro para un paciente, clasificándolos en apropiados o inapropiados¹⁰, considerando a las prescripciones apropiadas como prescripciones con calidad. El IAM, desarrollado por el Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición y Salud, es un instrumento validado en estudios de utilización de medicamentos que se puede emplear para valorar diversos elementos correspondientes a una prescripción adecuada, es decir, de calidad¹⁰.

La IE consistió en un taller teórico práctico, de 4 horas de duración, donde se abordó la metodología de la prescripción razonada, propuesta en la guía de la buena prescripción desarrollada por la OMS⁷, reforzada con entrevistas individuales. Para fines estadísticos, se usaron media y desviación estándar para evaluar variables cuantitativas, así como frecuencia y porcentaje para evaluar las variables cualitativas. Para comparar la calidad de las prescripciones previas y posteriores a la IE se utilizó la prueba de Chi cuadrada, mientras que para comparar los elementos en la autopercepción prescriptiva se empleó la prueba t de Student para muestras relacionadas. El valor de significancia estadística se fijó en una $p < 0,05$, y los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 23.

Consideraciones bioéticas

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Jalisciense de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos (Instituto PALIA) con el número SSJ/PALIA/02/2018. Se consideraron las recomendaciones establecidas en la guía del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, por sus siglas en inglés) para la prescripción de opioides en dolor crónico¹¹, además de las establecidas en la guía de la buena prescripción de la OMS⁷. Se considera investigación sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud (LGS) en Materia de Investigación para la Salud¹².

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 10 médicos en formación, con un promedio de edad de $31,5 \pm 1,43$ años, especialistas en Anestesiología que se encontraban cursando la subespecialidad en Medicina Paliativa y del Dolor, con más de 4 años de experiencia en prescribir opioides (tabla 1). La comparación pre y post intervención del perfil de autopercepción prescriptivo se muestra en la tabla 2. Todos los ítems analizados mostraron diferencias significativas posteriores a la intervención educativa, observando que el ítem "preguntar al paciente si está de acuerdo con el medicamento" mostró una mayor diferencia entre la puntuación pre y post intervención.

Se evaluaron un total de 181 prescripciones de analgésicos opioides con el instrumento IAM, todos los rubros mostraron una mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con excepción a la duplicidad de medicamentos, que contaba con 98,2% de aprobación previa a la IE (Intervención Educativa), los resultados completos se muestran

en la tabla 3. El promedio de prescripciones inapropiadas según el instrumento IAM, se redujo significativamente ($p < 0.001$) posterior a la IE (figura 1). Se observó un incremento significativo de la valoración global posterior a la IE, de contar con un 14,5% de prescripciones apropiadas a un 73% ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Al considerar la evaluación de la calidad de una prescripción, debemos tomar en cuenta los factores sociosanitarios, así como la adecuación del medicamento prescrito y si su dosis corresponde a la indicación terapéutica que está determinada por el diagnóstico del problema de salud efectuado, de manera que se establezca un tratamiento farmacológico efectivo¹³.

El IAM es un instrumento que cuenta con estudios de validación y confiabilidad aceptables, ha sido empleado en estudios farmacoepidemiológicos y, se le considera un instrumento útil para medir los efectos de estrategias de intervención sobre el uso racional de medicamentos¹⁴⁻¹⁷.

Existen evidencias de estudios relacionados con intervenciones educativas realizadas con el objetivo de optimizar las prescripciones de medicamentos opioides en pacientes agudos y, con excepción de un estudio, la mayoría de la información disponible no considera el contexto del paciente con necesidades de cuidados paliativos¹⁸.

De acuerdo con una resolución sobre la calidad de la prescripción realizada en 2005 por el Comité Permanente de Médicos Europeos, la calidad de la prescripción está vinculada, sin duda alguna, con la formación y el desarrollo profesional permanente, la información que recibe el médico y con las condiciones y el medio en que desarrolla su trabajo¹⁹.

Si la calidad de la prescripción está relacionada con la formación y desarrollo profesional que los médicos tienen durante su vida profesional, deberían tener acceso a información actualizada, independiente y verídica que les permita conservar la máxima autonomía en sus decisiones y evitar las presiones de otros agentes que puedan influir o interferir en el proceso de prescripción.

La IE implementada en este estudio mostró una mejoría en la calidad de las prescripciones de medicamentos opioides y las habilidades prescriptivas de los médicos residentes de la subespecialidad de medicina paliativa y del dolor, con resultados similares a los obtenidos por Ury y colaboradores quienes encontraron que una IE basada en talleres, con el objetivo de mejorar el conocimiento de la medicina paliativa y del manejo farmacológico del dolor, mejoró sustancialmente la prescripción de analgésicos opioides²⁰.

Tabla 1. Características de los médicos participantes en el estudio

Característica	N=10
Edad, media + DE	31,5±1,43
Sexo	
Hombre, n (%)	5 (50)
Mujer, n (%)	5 (50)
Especialidad (Anestesiología), n (%)	10 (100)
Subespecialidad (Medicina Paliativa y del Dolor)	
Residentes de primer año, n (%)	5 (50)
Residentes de segundo año, n (%)	5 (50)
Años de experiencia	
Médico General, media + DE	5,4±0,70
Especialidad, media + DE	2,10±1,318
Prescripción de opioides, media + DE	4,85±0,47

DE: desviación estándar.

Tabla 2. Comparación de elementos considerados en la encuesta de perfil prescriptivo

Pregunta	Pre-Intervención N=10	Post-Intervención N=10	p
1. Especificar objetivos terapéuticos	3	4,6±0,52	<0,001
2. Evaluar alternativas farmacológicas	3,5±0,53	4,6±0,52	<0,002
3. Elección de medicamento por su perfil de eficacia	4	4,7±0,48	0,001
4. Tomar en cuenta el perfil de seguridad al elegir medicamento	3	4,2±0,42	<0,001
5. Considerar el costo del medicamento a la hora de elegir	4,3±0,48	4,7±0,48	0,037
6. Preguntar al paciente si está de acuerdo con el medicamento	2,5±0,53	4,4±0,52	<0,001

Valores expresados en medias y desviación estándar.

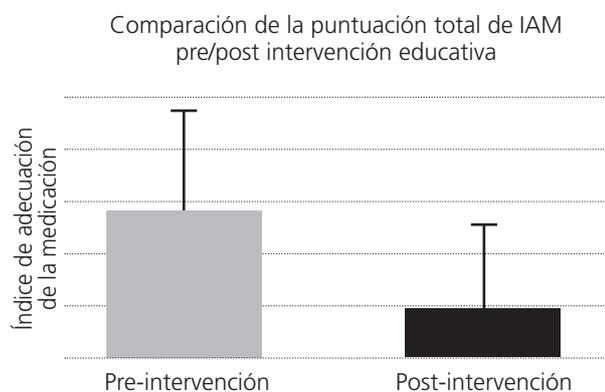
Se realizó una prueba de t de Student para muestras relacionadas.

La prescripción inapropiada de opioides es una situación que se presenta en la formación de los médicos residentes de varias especialidades, y, que se puede minimizar precisamente con una IE enfocada en el uso racional de medicamentos, objetivo principal de este estudio y similar al estudio realizado por Hill y colaboradores, quienes desarrollaron guías para la prescripción de analgésicos opioides para su empleo en dolor postquirúrgico, y que resultó en un uso más racional de los medicamentos opioides²¹.

Tabla 3. Calidad de las prescripciones previas y posteriores a la intervención educativa

Variable	Pre-Intervención N=55% (%)	Post-Intervención N=126 (%)	p
Indicación del tratamiento	30 (54,5)	92 (73,0)	0,015
Efectividad del tratamiento	22 (40,0)	92 (73,0)	<0,001
Dosis empleada en el tratamiento	24 (43,6)	92 (73,0)	<0,001
Instrucciones de uso adecuadas	18 (32,7)	92 (73,0)	<0,001
Pauta de administración práctica	21 (38,2)	92 (73,0)	<0,001
Interacciones farmacológicas fármaco-fármaco	48 (87,3)	126 (100)	<0,001
Posible acontecimiento adverso con medicamentos	16 (29,1)	126 (100)	<0,001
Duplicidad de fármacos	54 (98,2)	126 (100)	0,129
Duración del tratamiento	12 (21,8)	126 (100)	<0,001
Alternativa costo-eficiente de tratamiento	29 (52,7)	92 (73,0)	0,018
Valoración global	8 (14,5)	92 (73,0)	<0,001

Valores expresados en frecuencias y porcentajes.
Los datos se evaluaron realizando la prueba de Chi cuadrada.

Figura 1. Variación en la puntuación del IAM (Índice de Adecuación de la Medicación)

Se compara la media de la puntuación basal (14,13±9,59) contra la media de la puntuación final (4,86±8,02). Se realiza prueba T de Student para muestras independientes, con un valor de $p < 0,001$.

En nuestro estudio se decidió realizar un taller enfocado en conocer la metodología para la prescripción racional y reforzar los conocimientos adquiridos por los residentes en entrevistas individuales, un hallazgo similar al encontrado por Donaldson y colaboradores quienes, al evaluar los resultados de una IE para mejorar la prescripción de oxycodona, concluyeron que una breve entrevista uno a uno tuvo una alta aceptación y mejoró el impacto de dicha IE²².

Los resultados de la evaluación global de los 10 ítems del instrumento IAM mostraron un incremento significativo en las prescripciones apropiadas al aumentar del 14,5% al 73% una vez realizada la IE, resultados similares a los obtenidos por Meyer y colaboradores quienes realizaron un taller de farmacoterapia racional antimicrobiana cuyo objetivo fue mejorar la

calidad de las prescripciones de antibióticos empleados en clínicas de atención primaria de la provincia norte de Sudáfrica²³.

La mejora en los hábitos de prescripción de los médicos incrementa la posibilidad de obtener beneficios en la eficacia y seguridad de los medicamentos analgésicos opioides seleccionados para el control del dolor de los pacientes con necesidades paliativas. Lo anterior concuerda con los hallazgos de Moreno Martínez D. y colaboradores, quienes realizaron un estudio de patrones de prescripción de metadona en médicos especialistas en dolor en Colombia, encontrando que las interacciones farmacológicas de importancia clínica eran poco consideradas por los médicos especialistas previos a la aplicación de una encuesta²⁴.

De acuerdo con Verástegui y colaboradores una de las principales recomendaciones que hacen para la prescripción segura de opioides para el manejo del dolor crónico no oncológico publicadas en la Gaceta Médica de México, es necesario discutir los beneficios, efectos secundarios y riesgos, además de establecer metas realistas para el alivio del dolor y la funcionalidad del paciente con base en su diagnóstico²⁵.

Discutir los beneficios y los riesgos de la medicación opioide prescrita para el control del dolor con los pacientes que tienen necesidades de cuidados paliativos es fundamental, y, los resultados que se obtuvieron en la variable "instrucciones de uso adecuado" evaluados con el instrumento IAM muestran una mejora significativa posterior a la IE implementada, aspecto de gran relevancia en el contexto de los cuidados paliativos.

La colaboración entre el personal médico, enfermería y farmacia en el diseño de estrategias que mejoren la calidad asistencial, incluida la prescripción de calidad, ha mostrado resultados positivos al disminuir la exposición de los pacientes con necesidades de cuidados paliativos a situaciones de riesgo relacionadas con los medicamentos analgésicos opioides²⁵. Es fundamental, por lo tanto, mejorar la calidad

de las prescripciones de medicamentos analgésicos opioides por ser considerados medicamentos de alto riesgo, y por las implicaciones que la medicación opioide puede desarrollar como dependencia, tolerancia y abstinencia, además de las reacciones adversas esperadas en la medicación opioide como son estreñimiento, náuseas y vómitos que pueden precipitar el abandono prematuro o falta de adherencia a los medicamentos prescritos. La medicina de buena calidad requiere de prescripciones de calidad, ambos son importantes objetivos de la salud pública²⁶.

Finalmente, como resultado de la IE implementada podemos concluir que mejoró la calidad de las prescripciones de medicamentos analgésicos opioides hechas por los médicos residentes del Instituto PALIA, así como los hábitos de los mismos al prescribir opioides y otros medicamentos, y queda claro que es importante realizar seguimiento constante a la calidad prescriptiva con instrumentos como el IAM que cuenta con estudios validados para medir los efectos de estrategias de intervención sobre el uso racional de medicamentos.

Dentro de las limitaciones que podemos mencionar de este estudio, se encuentran, sin duda, las que corresponden a la cantidad de información y el tiempo requerido para su análisis, además de que no se pudo incluir un grupo control, ni aleatorizar los grupos de médicos residentes participantes, por lo que, esta situación puede subestimar o sobrestimar los datos cuestionando la validez interna de los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

La IE mejoró la calidad de las prescripciones y el perfil prescriptivo de los médicos participantes. El instrumento IAM es útil para determinar la calidad de las prescripciones de analgésicos opioides.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Moreno Mucio, Arrieta Oscar, Burgos Rubén, Campillo Carlos, Celis Miguel Á., Llata Manuel de la, et al. La receta médica: ¿reflejo condicionado o reflexión consciente? *Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]*. 2020 Dic [citado 2022 Abr 04]; 156(6): 615-617. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000600615&lng=es.
- Tichelaar J, Richir M.C., Garner S., Hogerzeil H., de Vries P.G.M. WHO Guide to good prescribing is 25 years old: quo vadis? *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76: 507-513.
- Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, Sheikh A. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open*. 2018 May 5;8(5):e019101. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019101. Erratum in: *BMJ Open*. 2019 May 27;9(5):e019101corr1. PMID: 29730617; PMCID: PMC5942474.
- Giménez Castellanos J, Herrera Carranza J. Errores de medicación. *Farm Prof*. 1 de octubre de 2004;18(9):44-51.
- Alcántara-Montero A, González Curado A. Guía del Centro de Control y Prevención de Enfermedades la prescripción de opioides en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(5):281-282.
- Torcal Baz Marta, Ventoso Mora Sagrario Ana. Manejo y tratamiento del dolor en cuidados paliativos. *Rev Clin Med Fam [Internet]*. 2020 [citado 2022 Abr 04]; 13(3): 203-211. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300203&lng=es.
- Aguirre J., Milone C., Roitner C., López A., Carbajal M. Experiencia docente de postgrado con la guía de la buena prescripción en el Plan Nacional Reme-

diar. *Rev. Salud Pública*. 2005;9(2):61-66.

- Zavala-González M. A., Cabrera-Pivalar C. E., Orozco-Valerio M. J., Ramos-Herrera I. M. Efectividad de las intervenciones para mejorar la prescripción de medicamentos en atención primaria. *Aten. Prim*. 2017;49(1):13-20.
- Baos Vicente, V. La prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1999;23(2):45-54.
- Gavilán E, Villafaina A, Aránguez A, Sánchez GA, Suliman S, Jiménez L. Índice de adecuación a los medicamentos: versión española modificada y guía del usuario. Plasencia: Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición; 2012.
- Dowell D, Haegerich T. M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain, United States, 2016. *JAMA* 2016;315(15):1624-1645. doi:10.1001/jama.2016.1464.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación [consultado 25 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
- Martínez-Gorostiaga Javier, Echevarría-Orella Enrique, Calvo-Hernández Begoña. Factores influyentes en la calidad de la prescripción en atención primaria y relación con el gasto farmacéutico. *Rev Esp Salud Pública [Internet]*. 2019 [citado 25 de febrero de 2022]; 93: e201908054. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113-57272019000100052&lng=es. Epub 07-Sep-2020.
- Hanlon J.T., Schmadler K.E., Samsa G.P., Weinberger M., Uttech K.M., Lewis I.K., et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.
- Samsa G.P., Hanlon J.T., Schmadler K.E., Weinberger M., Clipp E.C., Uttech K.M., et al. A summated score of the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891-6.
- Fitzgerald L.S., Hanlon J.T., Shelton P.S., Landsman P.B., Schmadler K.E., Pulliam C.C., et al. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):543-8.
- Hanlon J.T., Weinberger M., Samsa G.P., Schmadler K.E., Uttech K.M., Lewis I.K., et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. *Am J Med*. 1996;100(4):428-37.
- Hopkins R. E., Bui T., Magliano D., Arnold C., Dooley M. Prescriber Education Interventions to Optimize Opioid Prescribing in Acute Care: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2019 Nov; 22(6):E551-E562. PMID: 31775401.
- Comité Permanente de Médicos Europeos. La Calidad de la Prescripción. Centro de Documentación de Bioética. Departamento de Humanidades Biomédicas. Universidad de Navarra. 2003. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb>.
- Ury W. A., Rahn M., Tolentino V., et al. Can a pain management and palliative care curriculum improve the opioid prescribing practices of medical residents? *J Gen Intern Med*. 2002;17:625-631.
- Hill V.M., Stucke S.R., McMahon L.M., Beeman L.J., Barth J.R. An educational intervention decreases opioid prescribing after general surgical operations. *Ann Surg*. 2018;267:468-472.
- Donaldson S.R., Harding A.M., Taylor S.E., Vally H., Greene S.L. Evaluation of a targeted prescriber education intervention on emergency department discharge oxycodone prescribing. *Emerg Med Australas* 2017;29:400-406.
- Meyer J.C., Summers R.S., Möller H. Randomized, controlled trial of prescribing training in a South African province. *Medical Education*. 2001;35(9): 833-840.
- Moreno Martínez D. A., Silva Enríquez P. N., Moyano Acevedo J. R. Patrones de prescripción de metadona entre médicos colombianos especialistas en manejo del dolor. *Universitas Médica*, 2018;59(3):1-10.
- Verástegui E., Plancarte R., Domínguez J., Burgos R., Arrieta O., Campillo C., et al. Recomendaciones para la prescripción segura de opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico. *Gac. Med. Méx*. 2018; 154:532-533.
- Ponce, Marcelo. (2018). Medición de la calidad de la prescripción de medicamentos y el problema de la prevención de las prescripciones inapropiadas: Una revisión (Pharmaceutical Prescription Quality Measurement and the Problem of the Prevention of Inappropriate Prescriptions: A Review). SSRN Electronic Journal. 10.2139/ssrn.3187620.



Influencia de la pandemia COVID-19 en la tasa de vacunación antigripal

ROMERO QUIROZ CM¹, FERNÁNDEZ CAÑABATE E^{2,3}, FIGUEIREDO-ESCRIBÁ C³, MISERACHS ARANDA N^{2,3}, MODAMIO CHARLES P³, FERNÁNDEZ LASTRA C³, MARIÑO HERNÁNDEZ EL³

1 Máster Medicamentos Salud y Sistemas Sanitarios. Universidad de Barcelona (España)

2 Servicio de Farmacia. Fundació Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramanet. Barcelona (España)

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

Fecha de recepción: 15/12/2021 - Fecha de aceptación: 10/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400004>

RESUMEN

Introducción: En la temporada 2020-2021 se realizaron campañas mayores de vacunación antigripal, primordialmente en pacientes inmunocomprometidos y sus convivientes.

Objetivos: Principal: determinar el impacto de la pandemia COVID-19 en la tasa de vacunación antigripal en la temporada 2020-2021 en pacientes con patologías con carácter inmunosupresor, pacientes pertenecientes a grupos de riesgo y las personas convivientes. Secundarios: porcentaje de vacunas administradas, incidencia de infección del virus de la gripe y la influencia del Servicio de Farmacia sobre la decisión de los pacientes a vacunarse.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo, de ocho meses de duración, realizado en un hospital comarcal de 125 camas, en pacientes con patologías con carácter inmu-

nosupresor y pacientes que solicitaban la vacunación y estaban incluidos en los grupos de riesgo.

Resultados: En la campaña de vacunación 2020-2021 hubo un aumento de pacientes vacunados en un 44,1% (89) con respecto a la vacunación 2019-2020. En el 2019-2020 el 5,3% (6/113) presentaron cuadro de gripe y de los que no recibieron la vacuna el 7,9% (7/89). En la campaña 2020-2021 ningún paciente presentó cuadro de gripe, el 56,4% (114/202) de los pacientes refirieron que fueron influenciados por el servicio de farmacia para vacunarse.

Conclusiones: La pandemia por COVID-19 aumentó las tasas de vacunación antigripal en la temporada 2020-2021 ayudando a disminuir la mortalidad en pacientes que sufrieron la enfermedad por la COVID-19. El Servicio de Farmacia influyó positivamente en la tasa de vacunación.

Palabras clave: **Influenza virus, COVID-19, vacunación, pandemia, gripe, enfermedades inmunosupresoras, Servicio de Farmacia.**

Impact of the COVID-19 pandemic on the flu vaccination

SUMMARY

Introduction: In the 2020-2021 season larger vaccination campaigns were carried out, primarily in immunocompromised patients and their partners.

Objectives: Primary end point: determine the impact of the COVID-19 pandemic on the *influenza* vaccination rate in the 2020-2021 season, in patients with immunosuppressive pathologies, people living with risk groups and patients who requested it and belonged to risk groups. Secondary end point:

percentage of vaccines administered, incidence of *influenza* virus infection and the influence of the Pharmacy Service on the decision of patients to be vaccinated.

Methodology: An eight-month prospective, observational study conducted in a 125-bed regional hospital in patients with immunosuppressive pathologies and patients who requested vaccination and were included in risk groups.

Results: In the 2020-2021 vaccination campaign, there was an increase in vaci-

nated patients by 44.1% (89 patients) compared to the 2019-2020 vaccination. In 2019-2020 5.3% (6/113) presented flu symptoms and of those who did not receive the vaccine 7.9% (7/89). In the 2020-2021 campaign, no patient had flu symptoms, 56.4% (114/202) of the patients reported that their decision to get vaccinated was because it was offered at the hospital pharmacy.

Conclusions: The COVID-19 pandemic increased flu vaccination rates in the 2020-2021 season, causing lower mortality in patients who suffered from the COVID-19 disease. The Pharmacy Service positively influenced the vaccination rate.

Key words: **Influenza virus, COVID-19, vaccination, pandemic, flu, immunosuppressive pathologies, Pharmacy Service.**

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad causada por el virus *influenza*, que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, y se clasifica antigénicamente en tres tipos: A, B y C¹. El espectro de la enfermedad varía desde una infección asintomática, hasta formas graves que ponen en peligro la vida. En todo el mundo, se estima que de tres a cinco millones de personas desarrollan la gripe de forma grave cada año y entre 250.000 y 650.000 adultos mueren por causas relacionadas con la gripe¹⁻³.

La estrategia más efectiva para prevenir la enfermedad por el virus *influenza* es la vacunación y esto mitiga la carga sobre los sistemas nacionales de salud. Sin embargo, ha sido un desafío mantener los servicios de vacunación contra el virus *influenza* durante la pandemia por COVID-19 ya que ésta ha tenido el potencial de interrumpir los programas de vacunación en muchos países⁴.

La actividad del virus *influenza* en los últimos meses fue menor de lo esperado en muchas regiones del mundo, debido a la implementación de medidas de confinamiento y distanciamiento social que se adoptaron para minimizar la transmisión del COVID-19⁵.

En la temporada 2020-2021 en la región de Cataluña se realizaron campañas mayores de vacunación contra la gripe con el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad, haciendo énfasis en aumentar las coberturas de vacunación especialmente en el personal sanitario y sociosanitario, personas mayores a partir de los 65 años y personas de cualquier edad con condiciones de riesgo⁶.

Las personas inmunocomprometidas constituyen una población heterogénea debido a que hay variaciones tanto en el grado de inmunosupresión (alto o bajo nivel) como en la susceptibilidad a la infección. La seguridad y la efectividad de las vacunas en estos pacientes dependen de la naturaleza de la inmunosupresión y de su grado^{7,8}.

La consecución de tasas de vacunación antigripal altas en esta población de pacientes conlleva una disminución de la morbi-mortalidad relacionada con la infección del virus de la gripe, menores consultas en atención primaria e ingresos hospitalarios⁹.

Durante la pandemia de COVID-19 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que se priorizara y continuara la inmunización contra la gripe y en el caso de que se tuviera que suspender, los países deberían restablecer los programas de inmunización lo antes posible^{4,10}. Los servicios de farmacia son pilares importantes de la salud pública que contribuyen a la implementación de nuevas estrategias como la vacunación, ofreciendo ventajas únicas como la facilidad de acceso y la captación oportuna^{11,12}. Así el objetivo principal del presente estudio fue determinar el impacto de la pandemia COVID-19 en la tasa de vacunación antigripal 2020-21 en pacientes con patologías con carácter inmunosupresor. Como objetivos secundarios se plantearon el conocer el porcentaje de vacunas administradas, la incidencia de infección por el virus de la gripe en pacientes vacunados y no vacunados y la influencia del Servicio de Farmacia sobre la decisión de los pacientes a vacunarse contra la gripe.

MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, realizado en un hospital comarcal de 125 camas de Cataluña, España, con una duración de ocho meses. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de edad que hubieran recibido o que iniciaran el estudio prebiológico para el posterior trata-

Tabla 1. Datos generales de los pacientes

Datos generales	Nº (%)
Sexo	
Mujer	107 (53,0)
Hombre	95 (47,0)
Edad	
Mínimo	24
Máximo	88
Media	57,1
Mediana	56
Tratamiento activo	
Sí	177 (87,6)
No	25 (12,4)
Servicio	
Reumatología	98 (48,5)
Dermatología	57 (28,2)
Oncología	17 (8,4)
Otros*	30 (14,9)

*Otros: Acompañante, Cardiología, Endocrinología, Gastroenterología, Hematología, Neumología, Neurología, Traumatología

miento con terapias biológicas, pacientes onco-hematológicos, personal conviviente con grupos de riesgo y todos aquellos pacientes que solicitaran la vacuna y estuvieran incluidos en los grupos de riesgo definidos por el Servicio Catalán de la Salud, aprovechando su atención en el Servicio de Farmacia del hospital (SFH) para la administración de la vacuna de la gripe, y que hubieran dado su consentimiento.

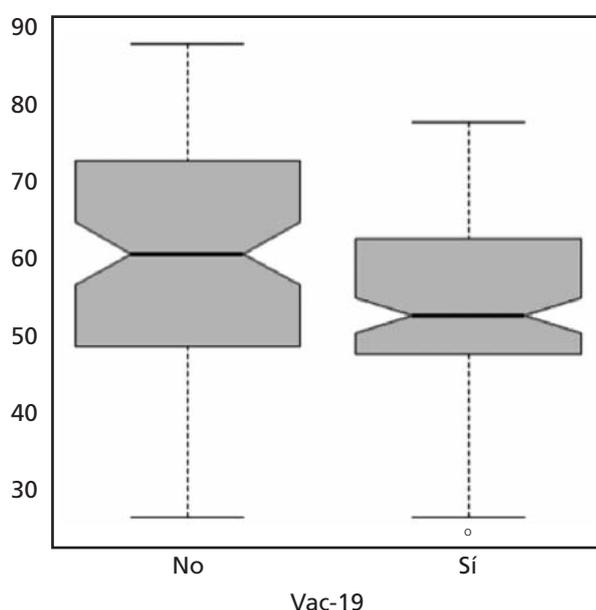
Se excluyeron a los pacientes menores de edad, y a los pacientes que presentaron datos contradictorios en su historia clínica.

Las variables recogidas fueron: edad en el momento de ser incluido en el estudio, sexo, tratamiento activo, servicio médico al que pertenecía, si se había administrado o no la vacuna antigripal en las campañas de vacunación 2019-2020 y 2020-2021, la incidencia de la infección por el virus de la gripe en los pacientes vacunados y no vacunados en las campañas 2019-2020 y 2020-2021, la incidencia de la infección por COVID-19 en el año 2020-2021 y la tasa de influencia del ofrecimiento de la vacunación antigripal por el SFH sobre la decisión de vacunarse de los pacientes (para obtener esta última variable se realizó una encuesta telefónica).

Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar y las variables categóricas como porcentaje (%). Mediante el test de Welch, test U de Mann-Whitney, test de Fisher, test Chi-cuadrado se analizó la asociación de las variables cualitativas. Se utilizó el programa IBM® SPSS® Statistics y aquellos valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Unió Catalana de Hospitals en marzo de 2021.

Figura 1. Diagrama de cajas de los participantes vacunados y no vacunados en la campaña de vacunación 2019-2020 por edad



RESULTADOS

Se obtuvo un total de 202 pacientes de los cuales el 53% (107/202) correspondían al sexo femenino, con rango de edad de 24 a 88 años y una media de 57,2 años. El 87,6% (177/202) estaban con tratamiento activo para sus patologías de base, el 48,5% (98/202) pertenecían al Servicio de Reumatología, seguido por Dermatología y Oncología con un 28,2% (57/202) y 8,4% (17/202) respectivamente (tabla 1).

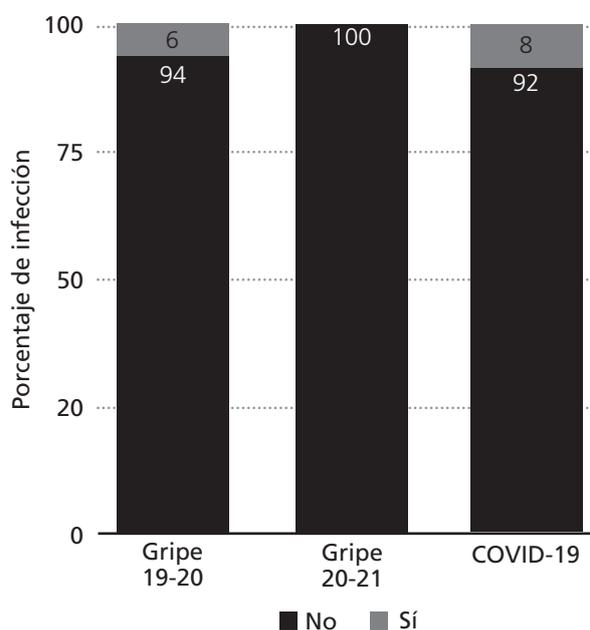
En la campaña de vacunación 2019-2020 del total de pacientes el 55,9% (113/202) recibieron la vacuna contra la gripe, de los cuales el 58,4% (66/113) pertenecían al sexo femenino, siendo el Servicio de Reumatología el de mayor número de pacientes vacunados con 61,1% (69/113), seguido por Dermatología con un 28,3% (32/113).

En la campaña de vacunación 2020-2021 el 100% de los participantes recibieron la vacuna contra la gripe, demostrando un incremento de un 44,1% (89 pacientes) más que en la campaña 2019-2020 ($p < 0,001$). De estos, el 53% (107/202) eran mujeres, siendo el Servicio de Reumatología el de mayor número de pacientes vacunados con 48,5% (98/202), seguido por Dermatología con un 28,2% (57/202).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes vacunados frente a los no vacunados en la campaña de vacunación 2019-2020. Los pacientes vacunados tenían una edad media de 54,5 años (DE: 12,3), y los no vacunados de 60,6 años (DE: 14,4), confirmando que los pacientes vacunados en la campaña 2019-2020 contra la gripe tenían una edad menor que los que no se vacunaron ($p = 0,0018$) (figura 1).

De los 202 pacientes en el periodo 2019-2020 el 6,4% (13/202) presentaron infección por la gripe, mientras que en el periodo 2020-2021 no se presentó ningún caso de gripe. El 7,9% (16/202) correspondió a los pacientes que tuvieron la COVID-19 (figura 2), y de estos pacientes con la COVID-19 en la temporada 2019-2020 no se habían vacunado un 56,3% (9/16) mientras que sí se vacunaron en la temporada 2020-2021.

Figura 2. Infección por gripe en las temporadas 2019-2020 y 2020-2021 y por la COVID-19



De los 113 pacientes que recibieron la vacuna contra la gripe en la campaña de vacunación 2019-2020, el 5,3% (6/113) presentaron cuadro de gripe, y de los 89 pacientes que no recibieron la vacuna contra la gripe se encontró que el 7,9% (7/89) presentaron cuadro de gripe ($p = 0,002$). En cambio, en la campaña de vacunación 2020-2021 ningún paciente padeció la gripe.

En relación con la influencia del SFH en la decisión de los pacientes a vacunarse contra la gripe en el 2020-2021, el 56,4% (114/202) de los pacientes refirieron que en su decisión a vacunarse influyó que el SFH les ofreciera la vacuna ($p < 0,001$), por lo que sí se encontró una influencia positiva del SFH en la decisión de vacunación de los pacientes en la campaña 2020-2021.

Un 42,6% (86/202) refirieron que su decisión de vacunarse no fue influenciada por el SFH; de estos pacientes que no se consideraron influenciados por el SFH el 41,8% (36/86) no se vacunaron en la campaña 2019-2020 y el 58,1% (50/86) sí lo hicieron, el 1% (2/202) restante no se pudo contactar (tabla 2).

DISCUSIÓN

Los resultados revelaron que hubo un aumento de la vacunación contra la gripe en los pacientes inmunocomprometidos, personas convivientes con grupos de riesgo y todos aquellos pacientes que pedían la vacunación y estaban incluidos en los grupos de riesgo comparado con los datos de la campaña de vacunación 2019-2020.

Según el informe Influenza Update N° 390 de la OMS¹³, a nivel mundial a pesar de las pruebas de detección del virus *influenza* continuas e incluso aumentadas en algunos países, la actividad del virus *influenza* se mantuvo en niveles más bajos de lo esperado; en países de América del Norte y Europa incluyendo España, la actividad del virus *influenza* fue muy baja. En otras regiones como Asia Central, norte de África, Centroamérica y el Caribe, no se reportaron detecciones de *influenza* para este periodo¹³. Sakamoto *et al.*¹⁴ comunicaron

Tabla 2. Influencia del SFH en la vacunación de la campaña 2020-2021

	Nº pacientes (%)
Influencia en la tasa de vacunación antigripal de la campaña 2020-2021	114 (56,4)
Pacientes Vacunados en la campaña 2019-2020	113 (55,9)
Influencia Si Vacunación campaña 2020-2021	62 (54,8)
Pacientes No Vacunados en la campaña 2019-2020	89 (44,1)
Influencia Si Vacunación campaña 2020-2021	52 (58,4)
No Influencia en la vacunación antigripal en la campaña 2020-2021	86 (42,6)
Pacientes vacunados en la campaña 2019-2020	50 (58,1)
Pacientes No Vacunados en la campaña 2019-2020	36 (41,9)
Sin datos	2 (1)

que en Japón hubo un descenso significativo de la actividad gripal, así mismo Olsen *et al.*¹⁵ en EE.UU. informaron de un descenso del 61% sobre el número de muestras respiratorias sospechosas de gripe estudiadas, y muy especialmente por un descenso del 98% en la positividad de las mismas.

En España según el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE), el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y el Centro Nacional de Microbiología (CNM), en la temporada 2019-2020 la máxima actividad gripal se alcanzó en la semana 05/2020 y estos datos contrastan con los de la misma semana del año de la temporada 2020-2021 en donde no se detectaron casos de virus de la gripe¹⁶.

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) en su informe Flu News Europe¹⁷ coincide con la disminución de casos de gripe en la temporada 2020-2021 comparada con la 2019-2020. Estos datos coinciden con los resultados de nuestro estudio encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$, 6 de los 113 vacunados en 2019-2020 padecieron la gripe frente a ninguno en 2020-2021). Estas diferencias pueden deberse a la vacuna, pero, dado que este último año se ha presentado la pandemia por la COVID-19, se debe tener en cuenta que hay otros factores asociados a la misma. En este sentido, la OMS¹³ señala que los actuales datos de vigilancia de la gripe deben interpretarse con cautela debido a las medidas contra la COVID-19 como puede ser el uso de mascarillas, el confinamiento y el distanciamiento social, que pudieron influir en la efectividad de la vacuna contra la gripe en la campaña 2020-2021.

En el presente estudio del total de pacientes vacunados que tuvieron infección por la COVID-19, ninguno falleció por dicha enfermedad, lo que coincide con los resultados de estudios realizados como el de Italia que reveló que tasas más altas de vacunación produjeron menos muertes por la COVID-19¹⁸,

en Brasil de 90.000 pacientes diagnosticados de COVID-19, el 31,1% se habían vacunado frente a la gripe, y se confirmó que los pacientes vacunados antes o durante la epidemia del SARS-CoV-2 presentaron una menor mortalidad y menos ingresos en cuidados intensivos¹⁹. En EE.UU., Zanettini *et al.*²⁰ informaron que el no estar vacunado contra el virus *influenza* en la población de edad avanzada se asociaba negativamente con la mortalidad por COVID-19 y por cada aumento del 10% en la cobertura de vacunación contra el virus *influenza*, había una disminución del 28% en la tasa de mortalidad de COVID-19.

Para reducir el riesgo de infección por el virus *influenza* y mitigar el impacto de esta enfermedad, es importante que las personas se vacunen, principalmente las poblaciones en riesgo ya que la infección por *influenza* en los grupos de riesgo se asocia con un aumento de entre cinco (diabetes) y 50 veces (inmunosupresión) la tasa de mortalidad, en comparación con los individuos sin riesgo. Por ello los Servicios de Farmacia son un recurso valioso que permiten aumentar la capacidad y así mismo alcanzar las metas de vacunación²¹.

En la campaña de vacunación 2020-2021 fomentada por el SFH un 56,4% de los pacientes refirieron que en su decisión de vacunarse influyó que la vacuna se les ofreciera en el SFH y que no hubieran asistido a un centro de atención primaria

a recibirla, esto significó un aumento del 41% en la tasa de vacunación con respecto a la temporada 2019-2020.

Diversos países han decidido implementar estas estrategias para aumentar sus coberturas de vacunación. En Inglaterra se describió que las farmacias no solo mejoraban las tasas de vacunación de los ancianos (> 65 años) y las poblaciones en riesgo, sino que también lograban que personas que nunca se habían vacunado lo hicieran por primera vez²². En Canadá completaron más de 250.000 vacunaciones por parte de los Servicios de Farmacia, en el programa 2012-2013, duplicando el objetivo de gobierno²¹.

En Portugal durante la primera campaña de vacunación en las farmacias, el 13% de las personas vacunadas nunca lo había hecho antes. En el 2008, el 60% de las farmacias prestaron el servicio y más de 126.000 vacunas se proporcionaron solo en octubre. De estos pacientes, el 65% tenían 65 años o más, lo que demuestra que una alta proporción de los que accedieron al servicio se encontraban en las categorías de riesgo²¹. Estos estudios demostraron que el Servicio de Farmacia puede brindar un servicio complementario al de los proveedores médicos y, por lo tanto, contribuir a mejorar la salud del paciente.

La población día tras día envejece y el creciente número de pacientes con necesidades complejas se está convirtiendo en un problema de salud actual, los sistemas sanitarios limitados y de escasos recursos requieren cambios y acciones en la forma en que se brinda la atención sanitaria. Además, los gobiernos requieren nuevos métodos para ayudar a los proveedores tradicionales a cumplir con los objetivos de vacunación contra el virus *influenza* y los farmacéuticos están altamente cualificados y pueden apoyar a otros profesionales de la salud en estos tiempos de rápidos cambios y escasez de recursos.

Como limitación de nuestro estudio se encuentra que se necesitan estudios futuros para confirmar la posible aso-

ciación de la vacuna de la gripe con la protección o disminución de la gravedad contra la COVID-19.

Nuestro trabajo demuestra el impacto y la importancia de la intervención del SFH en la consecución de altas tasas de vacunación antigripal. En la práctica asistencial supone la implantación de una tarea asistencial de gran peso e impacto en la salud dentro de las actividades a desarrollar por los SFH, un aspecto de gran relevancia en estos momentos en donde la consecución de altas tasas de vacunación frente a la COVID-19 ha sido y sigue siendo de vital importancia.

La fortaleza de nuestro estudio está en el hecho de demostrar que la estrategia de vacunación contra la gripe fomentada por el SFH ayudó a contribuir significativamente de manera positiva en la salud de los pacientes, siendo una estrategia novedosa y accesible con efectos potenciales favorables en la salud pública. Así mismo esta iniciativa está en concordancia con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), principalmente con el objetivo 3 (Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos), ya que fomenta el logro de una cobertura sanitaria universal con el acceso a servicios de salud esenciales de calidad promoviendo el acceso a vacunas seguras, eficaces, asequibles y de calidad para todos²³.

CONCLUSIONES

La pandemia por la COVID-19 aumentó las tasas de vacunación antigripal en la temporada 2020-2021 en los pacientes con patologías de carácter inmunosupresor y esto ayudó a disminuir la mortalidad en pacientes que sufrieron la enfermedad por la COVID-19.

La vacunación contra la gripe continúa siendo la estrategia más efectiva para prevenir la enfermedad por el virus *influenza*, por lo que es imprescindible continuar implementándola, independientemente de su impacto sobre la evolución del SARS-CoV-2.

Los SFH son una herramienta útil para aumentar las tasas de vacunación en la población, ya que tienen una influencia positiva, fomentando a que pacientes que no se habían vacunado antes lo hicieran y ayudando a fidelizar a los que siempre lo realizan.

La vacuna contra la gripe puede estar asociada a una protección o disminución de gravedad contra la COVID-19, sin embargo, los estudios se deben continuar para confirmar su veracidad.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Gripe estacional. [página Web]. Organización Mundial de la Salud; 6/11/2018 [sin fecha; 5/5/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Khoury J, Szwarcwort M, Kra-Oz Z, Saffuri M, Seh K, Yahalomi T, et al. Duration of viral shedding and factors associated with prolonged shedding among inpatients with influenza treated with oseltamivir: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(2):319-323. DOI: 10.1007/s10096-017-3135-0.
- Kirkdale CL, Nebout G, Megerlin F, Thornley T. Benefits of pharmacist-led flu vaccination services in community pharmacy. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(1):3-8. DOI: 10.1016/j.pharma.2016.08.005.
- Wang X, Kulkarni D, Dozier M, Hartnup K, Paget J, Campbell H, et al. Influenza vaccination strategies for 2020-21 in the context of COVID-19. *J Glob Health*. 2020;10(2):021102. DOI: 10.7189/jogh.10.021102.
- World Health Organization, W.H.O. Interpreting influenza surveillance data in the context of the COVID-19 pandemic. *Wkly Epidemiol Rec*. [revista en Internet]. 2020 [citado 5/5/2021];95:409-16. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334024/WER9535-eng-fre.pdf?ua=1>.
- Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones vacunación

Gripe temporada 2020-2021. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 5/5/2020 [sin fecha; 26/4/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/gripe/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe2020_2021.pdf.

7. Borràs López E, Urbiztondo Perdices LC, coordinadores. Manual de Vacunación de Catalunya. Barcelona: Agencia de Salud Pública de Catalunya; 2020. [citado 5/4/21]. Disponible en: https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/vacunacions/Manual-de-vacunacions/.

8. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [Monografía en Internet]. EEUU: National Center for Immunization and Respiratory Diseases; 2021 [citado 19 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>.

9. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Personas con un alto riesgo de tener complicaciones por la influenza. [Monografía en Internet]. EEUU: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Vacunación y Enfermedades Respiratorias (NCIRD); 2021 [citado 7/4/2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/highrisk/index.htm>.

10. World Health Organization (WHO). Guiding principles for immunization activities during the COVID-19 pandemic: interim guidance, 26 March 2020. [Monografía internet]. World Health Organization; 2020 [citado 10/4/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331590>.

11. Fernández-Cañabate E, Martínez-Santana V. Implantación de una campaña de vacunación antigripal en un servicio de farmacia hospitalario. *Farm Hosp*. 2020;44(2):41-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11198>.

12. Bartsch SM, Taitel MS, DePasse JV, Cox SN, Smith-Ray RL, Wedlock P, et al. Epidemiologic and economic impact of pharmacies as vaccination locations during an influenza epidemic. *Vaccine*. 2018;36(46):7054-7063. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.040.

13. World health organization (W.H.O). Influenza Update N° 390. [página Web]. World health organization; 29/3/2021 [sin fecha; 2/5/2021]. Disponible en: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2021_03_29_surveillance_update_390.pdf.

14. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P. Seasonal influenza activity during the SARS-CoV-2 outbreak in Japan. *JAMA*. 2020;323(19):1969-1971. DOI: 10.1001/jama.2020.6173.

15. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-1309. DOI: 10.15585/mmwr.mm6937a6.

16. Delgado-Sanz C, Oliva J, Mazagatos C, Larrauri A, Pozo F, Casas I. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020 (Desde la semana 40/2019 hasta la semana 20/2020) [página Web]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2020 [4/9/2020; 20/5/2021] Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes-anales.aspx>.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) / World health organization (W.H.O). Flu News Europe [página Web]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) / World health organization (W.H.O); [sin fecha; 20/5/2021]. Disponible en: <https://flunewseurope.org/>.

18. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between Influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: An Italian ecological study. *Vaccines (Basel)*. 2020 16;8(3):535. DOI: 10.3390/vaccines8030535.

19. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer APS, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. *BMJ Evid Based Med*. 2020. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111549.

20. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, Imada EL, Colantouni E, Parmigiani G et al. Influenza vaccination and COVID19 mortality in the USA. medRxiv [Preprint]. 2020 Jun 26:2020.06.24.20129817. DOI: 10.1101/2020.06.24.20129817.

21. Kirkdale CL, Nebout G, Taitel M, Rubin J, Jacinto I, Horta R et al. Implementation of flu vaccination in community pharmacies: Understanding the barriers and enablers. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(1): 9-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2016.08.006>.

22. Warner JG, Portlock J, Smith J, Rutter P. Increasing seasonal influenza vaccination uptake using community pharmacies: experience from the Isle of Wight, England. *Int J Pharm Pract*. 2013;21(6):362-7. DOI: 10.1111/ijpp.12037.

23. Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo sostenible [página Web]. Naciones Unidas. [sin fecha; 27/5/2021]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>.



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

Evaluación de la interacción de capecitabina con inhibidores de la bomba de protones en pacientes con cáncer de colon metastásico

RODRÍGUEZ QUESADA PP, CARO TELLER JM, GARCÍA MUÑOZ C, CORTIJO CASCAJARES S, FERNÁNDEZ REDONDO D, ORTIZ PÉREZ S, ROSAS ESPINOZA CR, FERRARI PIQUERO JM

Hospital Universitario 12 de octubre. Servicio de Farmacia. Madrid (España)

Fecha de recepción: 29/12/2021 - Fecha de aceptación: 24/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400005>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto clínico que la interacción de capecitabina con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede tener sobre la efectividad del tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de colon metastásico (CCm). **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional descriptivo que incluyó a todos los pacientes con CCm tratados con capecitabina sola o en combinación entre enero 2013-diciembre 2016. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según si fueron o no tratados con IBP concomitantemente con capecitabina.

Se evaluaron variables demográficas, farmacológicas y clínicas, siendo la supervivencia libre de progresión (SLP) la variable elegida para evaluar el impacto clínico de la interacción.

Resultados: Se incluyeron 150 pacientes. De ellos, el 57,33% varones, media de edad 70,10±12,06 años; el 55,33% tuvie-

ron un ECOG 1 y el 58,67% utilizaron IBP.

Un 39,33% fueron tratados con capecitabina en monoterapia, 31,33% CapeOx, y 20% capecitabina+bevacizumab y 9,33% CapeOx+bevacizumab. El 53,33% tuvo un tratamiento basado en capecitabina en primera línea, la frecuencia de variaciones de tratamiento fue de 42,0% reducción de dosis, 38,0% retraso, y 12% interrupción tratamiento. El 78,0% presentó alguna toxicidad, destacando 34,67% diarrea y 30,0% (síndrome mano-pie).

La SLP media fue de 6,69 vs 6,0 meses (HR=0,97; IC95% 0,68-1,39; p=0,87) en favor de los pacientes que no utilizaron IBP, aunque la relación fue no significativa.

Conclusiones: En la población estudiada, los pacientes con CCm que recibieron tratamiento de mantenimiento basado en capecitabina y que utilizaron IBP simultáneamente, presentaron una tendencia no significativa a la disminución de la SLP.

Palabras clave: **Capecitabina, IBP, interacciones.**

Evaluation of the interaction of capecitabine with proton pump inhibitors in patients with metastatic colon cancer

SUMMARY

Objective: To evaluate the clinical impact that the interaction of capecitabine with proton pump inhibitors (PPIs) may have on the effectiveness of maintenance treatment in patients with metastatic colon cancer (mCC).

Material and methods: Retrospective, observational, descriptive study that included all patients with CCm treated with capecitabine alone or in combination between January 2013-December 2016. The patients were divided into two groups according to whether or not they were treated with PPIs concomitantly with capecitabine.

Demographic, pharmacological and clinical variables were evaluated, with progression free survival (PFS) being the variable chosen to evaluate the clinical impact of interaction.

Results: 150 patients were included. Of them, 57.33% were men, mean age 70.10±12.06 years; 55.33% had an ECOG 1 and 58.67% used it in PPIs. 39.33% were treated with capecitabine in monotherapy, 31.33% CapeOx, and 20% capecitabine+bevacizumab and 9.33% CapeOx+bevacizumab. 53.33% had a first-line capecitabine-

based treatment, the frequency of treatment variations was 42.0% dose reduction, 38.0% delay, and 12% treatment interruption. 78.0% presented any toxicity, (highlighting 34.67% diarrhea and 30.0% hand-foot syndrome). The mean PFS was 6.69 vs 6.0 months (HR=0.97; 95% CI 0.68-1.39; p=0.87) in favor of patients who did not use IBP, although the relationship was not significant.

Conclusions: In the population studied, patients with mCC who received maintenance treatment based on capecitabine and who used PPIs simultaneously, showed a non-significant trend towards a decrease in PFS.

Conclusions: In the population studied, patients with mCC who received maintenance treatment based on capecitabine and who used PPIs simultaneously, showed a non-significant trend towards a decrease in PFS.

Conclusions: In the population studied, patients with mCC who received maintenance treatment based on capecitabine and who used PPIs simultaneously, showed a non-significant trend towards a decrease in PFS.

Key words: **Capecitabine, PPI, interactions.**

INTRODUCCIÓN

Las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) se han incrementado significativamente durante las últimas décadas. Durante muchos años, el 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso con o sin leucovorina (5-FU / LV) fue el único tratamiento disponible para estos pacientes.

Las fluoropirimidinas todavía se consideran la columna vertebral del tratamiento sistémico en el CCRm. Sin embargo, varios fármacos han demostrado su eficacia en esta enfermedad, aunque cada uno con diferente magnitud y en distintas líneas de tratamiento. Estos incluyen los fármacos citotóxicos oxaliplatino, irinotecán y trifluridina/tipiracilo, y las terapias dirigidas como bevacizumab (anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF), aflibercept (anticuerpo contra el receptor para VEGF-A / B y factor de crecimiento placentario), ramucirumab (anticuerpo contra VEGFR-2), cetuximab y panitumumab (anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epitelial EGFR, restringido a pacientes con tumores RAS de tipo salvaje), regorafenib (un inhibidor multikinasa) y más recientemente, la inmunoterapia (nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab)¹. Aunque la implementación de algunos de estos fármacos en la práctica habitual es un tema y pembrolizumab de debate continuo, no hay duda de que han contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes con CCRm.

La prolongación de la supervivencia asociada a una mejora o mantenimiento de la calidad de vida es el objetivo principal de los tratamientos. En un grupo limitado y seleccionado de pacientes, algunos de estos fármacos pueden convertir las metástasis irresecables (generalmente hepáticas) en lesiones resecables, con posibilidad de cura². En conjunto, en ensayos recientes de fase 3 se han reportado tiempos de supervivencia global (SG) de aproximadamente 3 años³, que contrasta en gran medida con la mediana de 7 a 8 meses que se mostró en una serie de pacientes que no recibieron ningún tratamiento. Como consecuencia de que cada vez se consiguen mejores datos de supervivencia con tratamientos de mantenimiento, la toxicidad y la estancia hospitalaria asociados con el tratamiento cobran más relevancia⁴.

El enfoque en la terapéutica oncológica se ha intensificado hacia opciones dirigidas y orales con la esperanza de mejorar la eficacia y limitar los efectos tóxicos. Las terapias orales contra el cáncer se han vuelto cada vez más populares debido a la facilidad de administración, la preferencia del paciente y el menor impacto sobre los recursos sanitarios⁵.

El 5-FU es un antimetabolito análogo de pirimidina intravenoso que se transforma en 2 metabolitos activos, trifosfato de 5-fluorouridina y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, que posteriormente interfieren con la síntesis y reparación de proteínas y ADN^{6,7}. La capecitabina es un profármaco que se metaboliza a su forma activa, 5-fluorouracilo (5-FU), en tres pasos enzimáticos. Después de la administración oral, la capecitabina es metabolizada primero por el hígado o la carboxilesterasa intestinal para formar 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Luego se convierte en 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) por la citidina desaminasa expresada en el hígado, y luego en 5-FU por la timidina fosforilasa (TP), que se localiza preferentemente en los tejidos tumorales^{8,9}.

La capecitabina se usa ampliamente en todo el mundo para tratar tumores sólidos, como el CCR, el cáncer gastroesofágico y el cáncer de mama. Se emplea tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros fármacos

contra el cáncer. La capecitabina es considerada como una terapia equivalente al 5-FU y la leucovorina en el CCR metastásico.

Sin embargo, un problema potencial de la quimioterapia oral es la variabilidad en la absorción en la circulación sistémica¹⁰. Fármacos como los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) requieren de pH ácido para disolverse y absorberse¹¹, por lo que hay que tener en cuenta cualquier fármaco que pueda actuar a este nivel.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos comúnmente utilizados para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico y otros trastornos hipersécrtores. Estos agentes ejercen sus efectos terapéuticos inactivando las bombas de adenosina trifosfatasa H_p / K_p en las células parietales para reducir la secreción de ácido gástrico¹². En algunos casos, el reflujo es un efecto secundario gastrointestinal directo de la capecitabina^{13,17,18}.

Se ha demostrado que los IBP alteran la absorción de los agentes anticancerosos orales, posiblemente debido a sus efectos sobre el pH gástrico¹⁴. Cada vez existe más literatura que cuestiona la variabilidad farmacocinética entre la administración parenteral y oral. Específicamente, una gran cantidad de ITK dependen de la solubilidad dependiente del pH para disolverse en el estómago y luego ser absorbidos¹¹. Gran parte de estos datos provienen de datos preclínicos en los que las elevaciones del pH gástrico pueden afectar la capacidad de un ITK para disolverse y finalmente alcanzar la circulación sistémica. De hecho, varios estudios retrospectivos han sugerido que la coadministración de IBP o antagonistas del receptor de histamina (antiH₂) con ITK pueden conducir a una menor eficacia de erlotinib y sunitinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico o de células renales en estadios avanzado y/o metastásico respectivamente^{15,16}. Es posible que esta interacción no se limite a los ITK dado que muchos fármacos orales requieren un medio lo suficientemente ácido para disolverse adecuadamente antes de su absorción sistémica.

La evidencia de una interacción farmacológica entre los IBP y otros ITK llevó a un análisis ad hoc del estudio TRIO-013 / LOGiC para investigar si existía una interacción similar con lapatinib. El estudio TRIO-013 / LOGiC fue un ensayo controlado aleatorizado de fase III que investigó capecitabina y oxaliplatino (CapeOx) con o sin lapatinib en cáncer gastroesofágico avanzado y metastásico HER-2 positivo. El grupo de tratamiento con lapatinib no mostró diferencias en la SLP y la SG entre los pacientes en tratamiento con IBP y los que no lo usaban. Sin embargo, se observó una ventaja de supervivencia estadísticamente significativa en el brazo de control de CapeOx que favorecía a los que no tomaban IBP frente a los que lo tomaban, lo que sugiere por primera vez que existía una interacción entre IBP y capecitabina¹⁸. Además, existen otros estudios que evaluaron la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con estadios iniciales de CCR, obteniendo resultados en la misma línea^{19,20}.

La interacción propuesta se atribuyó a la reducción de la disgregación de los comprimidos de capecitabina debido a los cambios en el pH gástrico por la administración concomitante de IBP, lo que provocó una disminución de la absorción del fármaco. Por el contrario, otros estudios sugieren que los IBP pueden afectar la progresión del CCR en sí, lo que podría ser la causa de estos resultados. Un mecanismo propuesto para esta posible interacción fármaco-enfermedad comienza con la hipergastrinemia inducida por IBP, lo

que conduce a un aumento de la proliferación de la mucosa colorrectal^{21,22}. Otra teoría implica el crecimiento excesivo de bacterias intestinales y la formación de sales biliares tóxicas debido a la reducción de la acidez²².

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto clínico que puede tener la interacción de capecitabina con inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la eficacia del tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de colon metastásico (CCm).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital de grupo 5 según la clasificación norma GRD 2008 del Ministerio de Sanidad Español de 1.200 camas²³. El estudio incluyó a todos los pacientes adultos diagnosticados con cáncer de colon metastásico tratados con un régimen basado en capecitabina desde enero de 2013 hasta diciembre de 2016 según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia.

Recogida de datos

Se incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer de colon metastásico tratados con un régimen basado en capecitabina desde enero de 2013 hasta diciembre de 2016. Se realizó una recogida retrospectiva de datos desde el inicio del tratamiento, y el seguimiento se realizó hasta finalizar su tratamiento con capecitabina o hasta el 31 de diciembre de 2016. Las variables evaluadas fueron las siguientes:

- Demográficas: sexo y edad al inicio del tratamiento.
- Diagnósticas: estadio de la enfermedad y estado funcional al inicio del tratamiento.
- Terapéuticas: ECOG basal, tratamiento con IBP, composición del tratamiento a base de capecitabina, número de líneas de tratamiento previas, toxicidades asociadas y variaciones de tratamiento.
- Clínicas: se calculó la supervivencia libre de progresión (SLP) como variable para la evaluación del impacto clínico de la interacción.

Para la identificación de pacientes y la recogida de datos, se utilizó el software de dispensación de medicamentos de farmacia hospitalaria para pacientes externos (FARHOS®), los registros médicos electrónicos de atención primaria (HORUS®) y hospitalaria (HCIS®) y el software de prescripción de órdenes de prescripción de oncología (Oncofarm®).

El estadio de la enfermedad se clasificó de acuerdo con la sexta edición del sistema AJCC (American Joint Committee on Cancer). El estado funcional del paciente al inicio del tratamiento se clasificó de acuerdo con la escala de estado funcional (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). La progresión de la enfermedad se evaluó clínica o radiológicamente.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: a) usuarios de IBP: pacientes en tratamiento con IBP durante $\geq 20\%$ del tiempo en tratamiento con capecitabina; b) no usuarios de IBP: pacientes en tratamiento con capecitabina, sin IBP o pacientes en tratamiento con IBP durante $< 20\%$ del tiempo de tratamiento con capecitabina.

Las variaciones del tratamiento se definieron en tres grupos: a) retraso (> 3 días); b) reducción de dosis; c) interrupción del tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables fueron descritas mediante media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas. Las diferencias iniciales en las características clínicas y demográficas se evaluaron mediante la prueba χ^2 o la t de Student, según correspondiera.

Se realizaron análisis de supervivencia. La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meier. En el análisis de supervivencia, se comparó a los usuarios de IBP con los no usuarios de IBP. Las diferencias entre ambos grupos se determinaron mediante la prueba de Log rank. Se incluyeron en el análisis estadístico los pacientes que continuaron el tratamiento al final del estudio y los que interrumpieron la capecitabina por una razón distinta a la progresión de la enfermedad. Además, se realizó un análisis univariante utilizando el modelo de regresión de Cox para identificar las variables independientes asociadas con la progresión de la enfermedad. El estimador fue al hazard ratio (HR).

Todos los valores de p se calcularon utilizando un intervalo de confianza (IC) del 95% y se consideró significancia estadística con $p < 0,05$.

El análisis estadístico fue realizado con Stata® v15.

RESULTADOS

Pacientes

De los 163 pacientes con CCm tratados con capecitabina durante el período del estudio, finalmente 150 reunieron todos los criterios para ser incluidos en el presente estudio. De ellos, el 54,33% fueron varones, con una edad media de $70,10 \pm 12,06$ años; El 55,33% tenía un ECOG 1 al inicio del estudio y el 58,67% cumplieron criterios para estar en el grupo de usuarios de IBP.

De todos los pacientes, el 39,33% fueron tratados en algún momento de su seguimiento con capecitabina en monoterapia, el 31,33% con CapeOx, el 9,33% CapeOx+bevacizumab y el 20% capecitabina+bevacizumab. Además, el 56,0% tenía una pauta de tratamiento basada en capecitabina en primera línea para la enfermedad metastásica. Las variaciones en el tratamiento se dieron en el 38,0% como retraso, 42,0% reducción de dosis y 12,0% interrupción del tratamiento. Además, el 78,0% de los pacientes presentaba alguna toxicidad asociada al tratamiento, de los cuales el 34,67% presentaba diarrea y el 30,0% síndrome mano-pie (tabla 1).

El análisis estadístico concluyó que la distribución de las variables anteriores fue homogénea entre los grupos estudiados en función de la presencia o ausencia de IBP en su tratamiento crónico.

Efecto de los IBP

El 58,67% (n=88) de los pacientes incluidos en el estudio estuvieron más de un 20% del tiempo de tratamiento con capecitabina recibiendo tratamiento concomitante con IBP. La SLP media entre ambos grupos fue de 6,69 vs 6,0 meses (HR=0,97; IC95% 0,68-1,39; $p=0,87$) a favor de los pacientes que no utilizaron IBP (figura 1).

El análisis univariante se realizó empleando el modelo de regresión de Cox, incluyendo edad, sexo, ECOG y línea de tratamiento, el cual tuvo como resultado que ninguna de las variables estudiadas tuvo significación estadística sobre la SLP (tabla 2).

Tabla 1. Variables demográficas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con cáncer de colon metastásico en función de si recibieron o no concomitantemente inhibidores de la bomba de protones junto con capecitabina

Variables	Total (n=150) n (%)	No-IBP (n=62) n (%)	Usuarios IBP (n=88) n (%)	p
Demográficos				
Media edad (años)±SD	70,10±12,06	69,45±12,73	70,56±11,61	0,849
Sexo				
Masculino	86 (57,33)	39 (62,90)	47 (53,41)	0,315
Femenino	64 (42,67)	23 (37,10)	41 (46,59)	
ECOG				
0	37 (24,67)	20 (32,26)	17 (19,32)	0,152
1	83 (55,33)	29 (46,78)	54 (61,36)	
2	29 (19,33)	12 (19,35)	17 (19,32)	
3	1 (0,67)	1 (1,61)	-	
Tratamiento				
Tiempo en tratamiento, media±SD	6,29±4,98	6,66±4,94	5,91±4,32	0,302
Composición tratamiento				
Oxaliplatino	62 (41,33)	30 (20,00)	32 (21,33)	0,178
Bevacizumab	44 (29,33)	22 (14,67)	22 (14,67)	0,203
Capecitabina	59 (39,33)			
CapeOx	47 (31,33)			
CapeOx + BVZ	14 (9,33)			
Capecitabine + BVZ	30 (20,00)			
Motivo fin del tratamiento				
Toxicidad	16 (10,66)	6 (9,68)	10 (11,36)	0,789
Progresión	121 (80,67)	54 (87,10)	67 (76,14)	
Tratamiento activo	13 (8,67)	2 (3,22)	11 (12,50)	
Línea de tratamiento				
1	84 (53,33)	36 (58,07)	48 (54,54)	0,859
2	31 (20,67)	14 (22,58)	17 (19,32)	
3	23 (15,33)	9 (14,52)	14 (15,91)	
4	6 (4,00)	1 (1,61)	5 (5,68)	
5	5 (3,33)	2 (3,22)	3 (3,41)	
8	1 (0,67)	-	1 (1,14)	
Variaciones tratamiento				
Retraso (>3 días)	57 (38,00)	28 (45,16)	29 (32,95)	0,171
Reducción dosis	63 (42,00)	28 (45,16)	35 (39,77)	0,614
Interrupción	18 (12,00)	5 (8,06)	13 (14,77)	0,307
Toxicidad				
Diarrea	52 (34,67)	25 (40,32)	27 (30,68)	0,229
Síndrome mano-pie	45 (30,00)	17 (27,42)	28 (31,82)	0,592
Trombopenia	29 (19,33)	17 (27,42)	12 (13,64)	0,058
Elevación transaminasas	22 (14,67)	10 (16,13)	12 (13,64)	0,815
Náuseas/vómitos	21 (14,00)	11 (17,74)	10 (11,36)	0,340
Neutropenia	14 (9,33)	8 (12,90)	6 (6,82)	0,258
Aftas	9 (6,00)	6 (9,68)	3 (3,41)	0,163

BVZ: bevacizumab; ECOG: escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group para evaluar la calidad de vida del paciente oncológico; CapeOx: tratamiento compuesto por capecitabina+oxaliplatino; IBP: inhibidor de la bomba de protones; SD: desviación estándar.

DISCUSIÓN

Los IBP son fármacos ampliamente consumidos por la población en general para prevenir el daño gastrointestinal y para tratar el reflujo gastroesofágico, así como las úlceras gástricas o infecciones por *Helicobacter Pylori*^{24,25}. Además, existe una alta prevalencia de uso en pacientes oncológicos²⁶⁻²⁸, especialmente para tratar la irritación gástrica derivada de los AINE y la dexametasona.

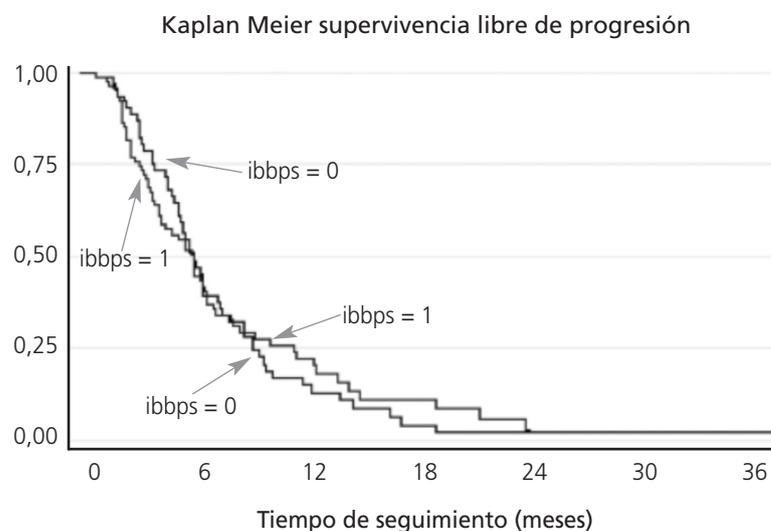
Asimismo, la capecitabina es un fármaco muy utilizado en pacientes con CCR, tanto como terapia adyuvante tras cirugía como en tratamiento de mantenimiento en pacientes con CCR en estadios avanzados y metastásicos.

Son varios los estudios que han puesto de manifiesto el impacto negativo potencial que el uso de IBP puede tener sobre la eficacia de capecitabina como agente antitumoral¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, estos estudios^{19,20} se centran en estadios iniciales de la enfermedad (I-III), dejando la evaluación del impacto sobre la eficacia en enfermedad metastásica a un análisis ad hoc del estudio TRIO-013/LOGiC en pacientes con cáncer gastroesofágico HER2+, el cual estaba diseñado para evaluar la eficacia de añadir lapatinib al tratamiento con CapeOx^{17,18}. Por ello, hasta la fecha ningún estudio ha evaluado el impacto que el uso de IBP tiene sobre la eficacia de capecitabina en pacientes con CC en estadios avanzados (metastásicos).

En primer lugar, cabe destacar que en nuestro estudio el motivo de finalización del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en más de un 80% de los pacientes y que la terapia con capecitabina fue usada en primera línea de la enfermedad metastásica en un 53,33% de los casos.

El interés del presente estudio frente a los realizados en pacientes en estadios iniciales¹⁷⁻²⁰ de la enfermedad, reside en dos aspectos fundamentales: duración de tratamiento y proporción de uso de IBP. Por un lado, la duración del tratamiento adyuvante en CCR está limitada por lo general a 6 ciclos (18 semanas), mientras que esta duración es más amplia (hasta 6 meses de media) en nuestro estudio. Por otro lado, la proporción de pacientes en tratamiento con IBP es notablemente superior en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (entre el 42% en el estudio TRIO-013/LOGiC y el 58,67% en nuestro estudio) frente a aproximadamente el 25% en los estudios de estadios iniciales¹⁸⁻²⁰. Asimismo, cabe destacar que nuestro estudio es el primero que evalúa esta interacción en la práctica clínica real.

Figura 1. Kaplan Meier supervivencia libre de progresión para usuarios y no usuarios de inhibidores de la bomba de protones



Tratamiento con IBPs

ibps = 0	62	25	7	2	1	1	0
ibps = 1	88	31	9	3	0	0	0

IBPs: inhibidores de la bomba de protones.

Tabla 2. Regresión de Cox univariante para evaluar su impacto sobre la supervivencia libre de progresión

Variables	Hazard ratio	IC95%	p
Edad	1,01	0,99-1,02	0,351
Sexo	0,82	0,57-1,19	0,301
ECOG 2	3,83	2,17-6,74	0,0
Línea de tratamiento	0,98	0,69-1,41	0,936

ECOG: escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group para evaluar la calidad de vida del paciente oncológico; IC95%: intervalo de confianza 95%.

Los resultados de nuestro estudio muestran que no existe una variación significativa en la SLP entre los pacientes que recibieron capecitabina concomitantemente con IBP y los que no los recibieron, en contra de los resultados aportados por los estudios previos. Este resultado puede tener su justificación en dos estudios que evalúan la farmacocinética capecitabina^{29,30}.

Por un lado, Abdi, Z. *et al.*, evaluaron el impacto de la edad avanzada en la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos en pacientes con cáncer de mama y CCR, obteniendo como resultado que, en los pacientes más ancianos, la constante de absorción era inferior a la observada en los grupos de pacientes más jóvenes²⁹. Dado que en nuestro estudio la media de edad se sitúa en torno a los 70 años (frente a los 60 años de media en los estudios previos), este factor puede contribuir a que, independientemente del efecto de los IBP, la capecitabina presentase una tasa de absorción menor y, por tanto, no haya una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de SLP entre ambos grupos.

Por otro lado, Sekido M *et al.*, evaluaron el efecto que un IBP (rabeprazol) tenía sobre la farmacocinética de capecitabina, obteniendo como resultado que rabeprazol no afectaba a la farmacocinética de capecitabina, ya que no hubo alteraciones significativas en el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo de capecitabina³⁰. Este resultado, cuestionaría la hipótesis de los tres estudios mencionados anteriormente¹⁷⁻²⁰, los cuales justifican la variación en la eficacia del tratamiento de capecitabina en una alteración de su absorción como consecuencia de la variación del pH gástrico inducida por los IBP.

Limitaciones

Una limitación de nuestro estudio es la falta de datos farmacocinéticos para obtener una correlación con los resultados obtenidos. Son necesarios estudios farmacocinéticos para dilucidar el mecanismo exacto de la interacción entre IBP y capecitabina. Otra limitación es que los datos de tratamiento con IBP estuvieron basados en las prescripciones de los mismos en el módulo de prescripción de atención primaria, por lo que es posible que no reflejen con precisión si los pacientes realmente tomaron la medicación. Además, no se tuvo en cuenta el IBP recibido por los pacientes o su dosis.

CONCLUSIONES

En la población estudiada, los pacientes con cáncer de colon metastásico que tuvieron tratamiento de mantenimiento con regímenes basados en capecitabina y que utilizaron de forma simultánea IBP, no presentaron un efecto significativo sobre la supervivencia libre de progresión.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Gurski, L. A. (2021). Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3),329-359.
- Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996;224: 509-520.
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-1315.
- Simkens LH, Van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the dutch colorectal cancer group. *Lancet*. 2015;385(9980):1843-1852.
- Borner MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002; 38:349-58.
- BC Cancer Agency. Drug name: fluorouracil. BC Cancer Agency drug manual. 2015. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/DrugIndex/Fluorouracil_monograph_1Sep2015.pdf. Accessed: July 19, 2016.
- Koukourakis GV, Kouloulia V, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Zabatias H, Kouvaris J. Efficacy of the oral fluorouracil pro-drug capecitabine in cancer treatment: a review. *Molecules*. 2008;13:1897-922.
- Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. (2001) Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet*. 40:85-104
- Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H (1998) Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 34:1274-1281.
- McLeod HL, Evans WE. Oral cancer chemotherapy: the promise and the pitfalls. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2669-71.

- Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:203-13.
- Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. 2007;133:755-60.
- Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the Atlantic divide in colon cancer treatment. *Semin Oncol*. 2005;32:43-51.
- Smelick GS, Heffron TP, Chu L, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013; 10:4055-62.
- Ha VH, NgoM, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? *J Oncol Pharm Pract*. 2014;21(3):194-200.
- Nieves Sedano N, Caro Teller JM, García Muñoz C, Fernández Redondo D, Ponce Aix S, Menéndez Orenga M, Ferrari Piquero JM. Clinical impact of gastric acid suppressing medication on the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer patients. *J BUON May-Jun 2018;23(3):647-653*.
- Hecht JR, Bang Y, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: the TRIO-013/LOGiC trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl) (Abstract LBA4001). 2013 ASCO Annual Meeting.
- Chu MP, Hecht JR, Slamon D, Wainberg ZA, Bang YJ, Hoff PM. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Jun 1;3(6):767-773.
- Sun J, Ilich AI, Kim CA, Chu MP, Wong GG, Ghosh S. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated with Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Sep;15(3):257-63.
- Wong GG, Ha V, Chu MP, Dersch-Mills D, Ghosh S, Chambers CR. Effects of Proton Pump Inhibitors on FOLFOX and CapeOx Regimens in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Mar;18(1):72-79.
- Ahn JS, Park SM, Eom CS, Kim S, Myung SK. Use of proton pump inhibitor and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Korean J Fam Med*. 2012;33:272-9.
- Graham C, Ramjeesingh R, Orr C, Bricks CS, Hopman WM, Hammad N. A retrospective study on the role of proton pump inhibitors in colorectal cancer disease survival. *Curr Oncol*. 2016 Dec;23(6):e583-e588.
- Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión. Clasificación de hospitales públicos españoles mediante el uso del análisis de conglomerados [monografía en Internet]. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2007 [consultado 14/04/2021]. Disponible en: <https://www.mscls.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/CLASIFICACIONHOSPITALES-CLUSTER.pdf>.
- Talley NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129:1753-5.
- Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al. A multicenter, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter*. 2001; 6:254-61.
- Smelick GS, Heffron TP, Chu L, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013;10:4055-62.
- Kim YH, Masago K, Mishima M. Erlotinib and gastrointestinal ulcer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1108-9.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:103-14.
- Abdi, Z. D., Lavau-Denes, S., Prémaud, A., Urien, S., Sauvage, F. L., Martin, J., ... & Rousseau, A. (2014). Pharmacokinetics and exposure-effect relationships of capecitabine in elderly patients with breast or colorectal cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 73(6),1285-1293.
- Sekido, M., Fujita, K. I., Kubota, Y., Ishida, H., Takahashi, T., Ohkuma, R., ... & Sasaki, Y. (2019). Rabeprazole intake does not affect systemic exposure to capecitabine and its metabolites, 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, and 5-fluorouracil. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 83(6), 1127-1135.



Reactivación de citomegalovirus en pacientes críticos con infección por COVID-19

PINILLA-RELO A¹, HUARTE-LACUNZA R¹, VICENTE-ITURBE C¹, CLARACO-VEGA LM²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Fecha de recepción: 11/01/2022 - Fecha de aceptación: 24/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400006>

RESUMEN

Introducción: Existe bastante evidencia sobre la reactivación del citomegalovirus (CMV) en pacientes críticos y se ha planteado que pueda ser una de las coinfecciones que puedan aumentar la morbimortalidad en pacientes con infección severa por COVID-19. Por ello, se plantea un estudio para analizar las características de los pacientes COVID-19 que recibieron tratamiento anticitomegalovirus en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Material y métodos: Estudio multidisciplinar, observacional, retrospectivo, unicéntrico que incluyó todos los pacientes con COVID-19 en UCI que fueron tratados con ganciclovir o foscarnet entre marzo-2020 y abril-2021 en un hospital terciario. **Variables:** demográficas, relacionadas con el tratamiento para CMV, tratamiento recibido para COVID-19, estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria y al alta.

Resultados: En el período de estudio, 26 pacientes críticos con COVID-19, recibieron algún tratamiento anticitomegalovirus (69,2% hombres, mediana de edad 64 años). En 15 (57,7%) se confirmó la reactivación microbiológicamente, y estos pacientes tuvieron estancias más prolongadas que los tratados sin confirmación. La mortalidad en el grupo tratado fue del 84,6% (80,0% en los que se confirmó reactivación), frente al 43,0% de mortalidad en el global de 300 pacientes COVID-19 que requirieron UCI en ese período. La tasa de infección demostrada de CMV fue del 5,0%.

Conclusiones: Aunque existen publicaciones que sugieren un mayor riesgo de reactivación de CMV en pacientes COVID-19, la incidencia en nuestro estudio fue inferior a la descrita en pacientes críticos COVID. Hay que destacar la elevada mortalidad en los pacientes del estudio frente al global de pacientes atendidos en UCI por COVID-19.

Palabras clave: Citomegalovirus, COVID-19, infecciones, Unidad de Cuidados Intensivos, mortalidad.

Cytomegalovirus reactivation in critically ill patients with COVID-19 infection

SUMMARY

Introduction: There is considerable evidence on the reactivation of cytomegalovirus (CMV) in critically ill patients and it has been suggested that it may be one of the co-infections that may increase morbidity and mortality in patients with severe COVID-19 infection. Therefore, a study was proposed to analyze the characteristics of COVID-19 patients who received anti-cytomegalovirus treatment in the Intensive Care Unit (ICU).

Material and methods: Multidisciplinary, observational, retrospective, single-cen-

ter study that included all patients with COVID-19 in ICU who were treated with ganciclovir or foscarnet between March-2020 and April-2021 in a tertiary hospital. **Variables:** demographic, related to treatment for CMV, treatment received for COVID-19, hospital stay, in-hospital mortality and at discharge.

Results: In the study period, 26 critically ill patients with COVID-19 received some anti-cytomegalovirus treatment (69.2% men, median age 64 years). In 15 (57.7%) reactivation was confirmed microbiologically, and these patients

had longer stays than those treated without confirmation. Mortality in the treated group was 84.6% (80.0% in those with confirmed reactivation), compared to 43% mortality in the overall of 300 COVID-19 patients who required ICU in that period. The demonstrated infection rate of CMV was 5.0%.

Conclusions: Although there are publications that suggest a higher risk of CMV reactivation in COVID-19 patients, the incidence in our study was lower than that described in critical COVID patients. It should be noted the high mortality in the study patients compared to the overall number of patients seen in the ICU for COVID-19.

Key words: Cytomegalovirus, COVID-19, infections, Intensive Care Unit, mortality.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 presenta una evolución clínica muy heterogénea. El riesgo de mortalidad parece aumentado en personas mayores con comorbilidades, aunque la respuesta inmune también desempeña un papel fundamental en la aceleración de la progresión de la enfermedad en personas de edad avanzada infectadas con SARS-CoV-2. La explicación de estas asociaciones no está todavía clara pero la disregulación en la función inmunológica con la edad puede ser un fenómeno que lo justifique y esto se conoce como senescencia inmune¹, que consiste en la disminución de los mecanismos inespecíficos de defensa como la inmunidad adaptativa e implica cambios característicos en las células T^{1,2}.

El CMV es un herpesvirus humano que mantiene un estado de latencia de por vida dentro del huésped tras la infección primaria. Es muy prevalente y las tasas de infección aumentan con la edad, con una seropositividad estimada del 50-95% en los mayores de 5 años. La replicación viral está controlada por una fuerte respuesta inmunitaria celular y humoral específica del CMV y esta debe mantenerse durante toda la vida para prevenir episodios de reactivación viral clínicamente significativa².

Existe la preocupación de que la infección por CMV pueda acelerar el desarrollo de la senescencia inmunitaria y varios estudios han demostrado que la seropositividad al CMV se asocia con una variedad de problemas clínicos y un mayor riesgo de mortalidad en las personas mayores², además, puede reducir la respuesta inmunitaria frente a nuevas infecciones virales como el SARS-CoV-2³.

La infección por CMV se produce en el 0-36% de los pacientes críticos inmunocompetentes, siendo el factor común más frecuente la presencia de sepsis. El efecto de la sepsis sobre la infección por CMV puede deberse a sus efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmunológico mediante la producción de citocinas proinflamatorias⁴.

Durante la pandemia por COVID-19, distintos estudios han evidenciado que el COVID-19 puede activar respuestas inmunitarias disreguladas del huésped, en las que los niveles de interleucina-6 (IL-6) están elevados en casos graves, siendo los anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-6 una de las dianas del tratamiento. La IL-6 tiene propiedades proinflamatorias y antivirales, pudiéndose reactivar infecciones latentes, como CMV, en pacientes tratados con antagonistas de la IL-6^{5,6}.

Existe evidencia de casos aislados de infecciones y enfermedad por CMV en pacientes COVID-19 tratados con antagonistas de IL-6⁷⁻⁹. Incluso en pacientes sin infección por COVID-19, hay casos publicados de infecciones complicadas por CMV incluyendo neumonía tras tocilizumab¹⁰.

Por otra parte, existe una gran heterogeneidad de publicaciones que plantean el papel de los corticoides en la reactivación del CMV, al ser inmunosupresores. Por eso, es fundamental estar alerta ante signos y síntomas de reactivación de CMV y otras infecciones oportunistas en pacientes COVID-19. Hoy en día no se realiza un cribado de infecciones oportunistas en pacientes inmunocompetentes y una parte de la mortalidad atribuida al COVID-19 podría ser imputable a esas coinfecciones no diagnosticadas. Existe cierta evidencia de aspergilosis en estos pacientes, pero otras como la reactivación del CMV pueden estar infraestimadas⁶.

El reconocimiento precoz de la infección por CMV y el inicio del tratamiento temprano evitarían casos potencialmente mortales. En nuestro centro durante estos meses, se detectó cierto incremento del uso de fármacos antivirales antiCMV en pacientes críticos COVID-19.

Por eso, el objetivo de nuestro estudio fue describir y analizar las características de los pacientes críticos COVID-19 que recibieron tratamiento antiCMV para tratar de dilucidar si la reactivación de la infección por CMV pudiese ser una consecuencia de los tratamientos utilizados y si el CMV justifica una peor evolución en pacientes críticos COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multidisciplinar, observacional, retrospectivo, unicéntrico de todos los pacientes COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital terciario, que fueron tratados con antiCMV (ganciclovir o foscarnet) desde marzo de 2020 hasta abril de 2021.

En todos ellos se solicitaron pruebas microbiológicas para el diagnóstico de infección por CMV, aunque ante el empeoramiento clínico y solo por la sospecha se inició tratamiento en todos. Para el estudio se definió como reactivación a aquellos casos en los que hubo confirmación microbiológica, y se consideró tratamiento empírico en los que la prueba fue negativa. No se definió un punto de carga viral previo para inicio de tratamiento y se trataron todos los pacientes con sospecha de infección independientemente de la positividad o del nivel de carga viral.

Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, índice de Charlson y escala APACHE.

En cuanto al tratamiento antiCMV se detalló dosis total, dosis por peso, carga inicial de CMV, tipo de muestra en la que se aisló, fecha del aislamiento, días hasta negativización de carga de CMV tras tratamiento, tipo de tratamiento, duración y motivo de suspensión.

Para valorar la toxicidad renal de ganciclovir, se detalló si se ajustó función renal según ficha técnica y se aplicaron criterios RIFLE^{11,12}. Para ello se recogió creatinina y filtración glomerular pre y post-tratamiento antiviral.

Respecto a infección por COVID-19, en función de si se reactivó CMV, se recogieron: fecha de PCR positiva para COVID-19 y tratamientos recibidos para esta enfermedad, sobreinfección bacteriana y/o fúngica con su foco de infección, sepsis/shock séptico, días desde COVID-19 positivo hasta solicitar carga CMV y hasta inicio de tratamiento.

También se recogió necesidad de ventilación mecánica (VM), sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y técnicas continuas de reemplazamiento renal (TCRR), IL-6 previa a tocilizumab, estancia en UCI, estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 30 y a los 90 días del alta hospitalaria.

El número de pacientes que ingresaron en UCI en el periodo de estudio y el número de pacientes que fallecieron también se recogieron, para comparar mortalidad y calcular la tasa de infección por CMV.

Las variables fueron recogidas de la historia clínica electrónica, incluyendo informes de Microbiología y Medicina Intensiva, y del programa informático del Servicio de Farmacia (Farmatools®). Se recopilaron en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. En las variables cualitativas se detallaron porcentajes y se realizó Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher. En las variables cuantitativas se proporcionan medidas de tendencia central, se estudió si las variables seguían o no distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk) y según normalidad se realizó T-Student o U-Mann Whitney.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (referencia PI 21/206).

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes ingresados en UCI con COVID-19, que recibieron durante su estancia tratamiento para CMV.

En la tabla 1 se detallan las características demográficas de los pacientes y sus comorbilidades.

Para la infección por CMV, todos los pacientes recibieron tratamiento con ganciclovir y uno de ellos, recibió además tratamiento combinado con foscarnet durante 6 días a dosis de 8g cada 12h hasta la negativización de la carga viral del CMV. En la tabla 2 se detallan todas las características del tratamiento con ganciclovir según reactivación de CMV.

En 15 pacientes (57,7%) se diagnosticó reactivación de CMV por presencia de carga viral en lavado broncoalveolar y/o suero/plasma.

En cuanto a la infección por COVID-19, todos los pacientes recibieron corticoterapia y 11 pacientes (42,3%) recibieron tratamiento específico con tocilizumab. En la tabla 3 se expone el tratamiento recibido para COVID-19 y las sobreinfecciones de los pacientes, y en la tabla 4 se exponen las

características de estos pacientes según si recibieron tocilizumab para el tratamiento de la infección por COVID-19.

Mencionar que 6 pacientes (23,1%) precisaron ECMO y 5 (19,2%) fueron sometidos a TCRR en UCI.

La mortalidad global de los pacientes que recibieron tratamiento para CMV fue del 84,6% (22/26 pacientes), tal y como se detalla en la tabla 3 junto con la estancia hospitalaria y la estancia en UCI. Los 4 pacientes (15,4%) que no fallecieron durante el ingreso, tampoco fallecieron a los 30 ni a los 90 días tras el alta. Destacar que la mortalidad de los pacientes con reactivación confirmada de CMV fue del 80,0% (12/15 pacientes).

Los pacientes con reactivación de CMV confirmada microbiológicamente estuvieron más días hospitalizados que los pacientes sin reactivación siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,034$) (tabla 4). En el resto de variables, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los pacientes con reactivación y sin reactivación de CMV (tabla 1 y 3). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en las variables estudiadas según si recibieron o no tocilizumab para COVID-19 (tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio

	Todos los pacientes ¹ n=26	No reactivación CMV ¹ n=11	Reactivación CMV ¹ n=15	Valor de P
Edad	64 (30-77)	66 (37-76)	63 (30-77)	0,315
Sexo				
Hombres	18 (69,2%)	8 (72,7%)	10 (66,7%)	0,543
Mujeres	8 (30,8%)	3 (27,3%)	5 (33,3%)	
Comorbilidades				
Infarto agudo de miocardio	3 (11,5%)	2 (18,2%)	1 (6,7%)	0,556
Insuficiencia cardiaca congestiva	1 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1,000
Enfermedad vascular periférica	4 (15,4%)	1 (9,1%)	3 (20,0%)	0,614
Accidente cerebrovascular	4 (15,4%)	1 (9,1%)	3 (20,0%)	0,614
Enfermedad pulmonar	7 (26,9%)	4 (36,4%)	3 (20,0%)	0,407
Enfermedad del tejido conectivo	5 (19,2%)	2 (18,2%)	3 (20,0%)	1,000
Enfermedad ulcerosa	2 (7,7%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,492
Diabetes	5 (19,2%)	1 (9,1%)	4 (26,7%)	0,356
Insuficiencia renal moderada o grave	5 (19,2%)	3 (27,3%)	2 (13,3%)	1,000
Trasplante de órgano sólido	2 (7,7%)	1 (9,1%)	1 (6,7%)	1,000
Leucemia/mieloma múltiple	2 (7,7%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,492
Linfomas	1 (3,8%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0,423
Neoplasia	3 (11,5%)	2 (18,2%)	1 (6,7%)	0,556
Obesidad	13 (50,0%)	7 (63,6%)	6 (40,0%)	0,428
Filtrado glomerular basal	82,9 (25,4-137,8)	83,5 (25,4-135,2)	82,4 (38,3-137,8)	0,646
Índice de Charlson	3 (0-9)	4 (0-7)	3 (1-9)	0,750
APACHE (n=19)	16 (2-25)	19 (10-21)	14 (2-25)	0,378

CMV: citomegalovirus; NP: no procede; ¹ En las variables cualitativas se detalla con número de pacientes y porcentaje (n (%)) y en las variables cuantitativas mediana y rango.

Tabla 2. Características del tratamiento con ganciclovir según el tipo de tratamiento/reactivación CMV

Tratamiento con ganciclovir (n=26)¹		
	Tratamiento empírico¹ no reactivación CMV n=11 (42,3%)	Tratamiento dirigido¹ reactivación CMV n=15 (57,7%)
Dosis prescrita por peso (mg/kg)	5 (3-13)	5 (1-10)
Días de tratamiento ganciclovir	5 (1-19)	7 (1-41)
Ajuste por función renal (FR)	3 (20,0%)	3 (20,0%)
Alteración FR según RIFLE	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Muestras solicitud CMV		
Lavado broncoalveolar (BAL)	3 (27,3%)	7 (46,7%)
Suero/plasma	5 (45,5%)	7 (46,7%)
BAL y suero/plasma	3 (27,3%)	1 (6,7%)
Carga viral inicial	NP	528 (37-20.800)
Días hasta negativización	NP	20 (3-26)
Motivo de suspensión ganciclovir		
CV indetectable	11 (100,0%)	-
Exitus durante el tratamiento	-	8 (53,3%) ²
Paso a vía oral	-	1 (6,7%)
Negativización de carga viral de CMV	-	6 (40,0%) ²

CMV: citomegalovirus; FR: función renal; NP: no procede; CV: carga viral; ¹ En las variables cualitativas se detalla con número de pacientes y porcentaje (n (%)) y en las variables cuantitativas mediana y rango; ² Cuatro de los pacientes con reactivación fallecieron pese a que previamente ya se había suspendido el tratamiento por negativización de CMV. La mortalidad en los pacientes con reactivación de CMV fue del 80,0% (12/15) (tabla 3).

En el periodo de estudio (marzo 2020-abril 2021) ingresaron en UCI 300 pacientes, de los cuales 129 fallecieron durante su estancia en UCI siendo la mortalidad del 43,0%. El 8,7% de los pacientes ingresados en UCI en ese periodo recibieron tratamiento para CMV, pero la tasa de infección demostrada de CMV fue del 5,0% (15/300).

DISCUSIÓN

La infección por CMV está latente en el 50-70% de la población y puede ser reactivada durante procesos inflamatorios. En pacientes críticos, la incidencia de reactivación de CMV es del 30-35%, duplicándose la tasa de mortalidad en este grupo de pacientes^{13,14}. En nuestro estudio, observamos una tasa demostrada de infección por CMV del 5,0%, tasa muy baja en comparación con la literatura. En cambio, la mortalidad en los pacientes con reactivación de CMV (mediana de índice de Charlson 3 (1-9)) es muy elevada (80,0%), mientras que la mortalidad global en UCI durante el periodo de estudio fue del 43,0%; siendo estas cifras difícilmente comparables al no disponer de datos sobre el estado basal de los pacientes y es posible que los pacientes que recibieron tratamiento anti-CMV estuvieran más graves, ya que en nuestro estudio sólo nos centramos en los pacientes que recibieron tratamiento para CMV y no en todos los pacientes que ingresaron en UCI. Por eso, a pesar de observar una mortalidad global menor, el hecho de desconocer su estado basal es una limitación para comparar la mortalidad.

En los pacientes críticos con COVID-19, la reactivación de CMV está impulsada por la activación inmunitaria del sistema inmune innato y la inflamación, siendo la inmunosupresión un factor de riesgo para desarrollar enfermedad clínica por CMV en órganos como los pulmones, principal reservorio de CMV. En relación a la inmunosupresión, según los estudios realizados por Amiya *et al.*¹⁴ y Honore *et al.*¹⁵, el uso de corticoides a largo plazo también se ha identificado como factor de riesgo de coinfección, concretamente, candidemia y neumonía por CMV. En nuestro estudio, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, se observa que los pacientes con reactivación de CMV recibieron para el tratamiento de COVID-19 más bolus tanto de hidrocortisona como de metilprednisolona que los pacientes sin reactivación (73,3% frente 45,5%, y 33,3% frente 9,1%). Además, los pacientes con reactivación de CMV, estuvieron más días en tratamiento con corticoides (mediana de 43 días pacientes con reactivación frente a 12 días pacientes sin reactivación).

Por otro lado, en distintos estudios varios autores describen que los factores de riesgo más frecuentes para la reactivación de los virus *herpesviridae* (CMV y Virus Herpes Simple) en pacientes críticos son sepsis, linfopenia y VM prolongada¹⁴⁻¹⁷. En pacientes con sepsis se puede reactivar el CMV en 4-7 días por la potente reacción inflamatoria que se desencadena en el organismo^{13,18} y en este grupo de pacientes la incidencia de reactivación de CMV es el doble que en pacientes sin sepsis (p=0,011) según el estudio de Heining *et al.*^{8,19}. En la revisión de Osawa *et al.*⁴, de infección

Tabla 3. Tratamiento COVID-19, sobreinfecciones, mortalidad y estancia hospitalaria según reactivación de CMV

	Todos los pacientes¹ n=26	No reactivación CMV¹ n=11	Reactivación CMV¹ n=15	Valor de P
Tratamiento COVID-19				
Remdesivir	15 (57,7%)	6 (54,5%)	9 (60,0%)	1,000
Tocilizumab	11 (42,3%)	5 (45,5%)	6 (40,0%)	1,000
IL-6 previo a tocilizumab	139 (16-608)	220 (16-608)	127 (20-151)	0,537
Corticoterapia	26 (100,0%)	11 (100,0%)	15 (100,0%)	0,407
Dexametasona	7 (26,9%)	4 (36,4%)	3 (20,0%)	0,407
Metilprednisolona	19 (73,1%)	7 (63,6%)	12 (80,0%)	0,407
Bolus hidrocortisona ²	16 (61,5%)	5 (45,5%)	11 (73,3%)	0,228
Bolus metilprednisolona ³	6 (23,1%)	1 (9,1%)	5 (33,3%)	0,197
Días con corticoterapia	34 (1-85)	12 (1-85)	43 (2-82)	0,158
Sobreinfecciones				
Sobreinfección bacteriana	23 (88,5%)	9 (81,8%)	14 (93,3%)	0,556
Sobreinfección fúngica	11 (42,3%)	4 (36,4%)	7 (46,7%)	0,701
Foco de sobreinfección				
Infección tracto urinario	11 (42,3%)	5 (45,5%)	6 (40,0%)	1,000
Infección respiratoria	20 (76,9%)	9 (81,8%)	11 (73,3%)	1,000
Bacteriemia	11 (42,3%)	5 (45,5%)	6 (40,0%)	1,000
Infección por <i>Clostridium</i>	1 (3,8%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0,423
Sepsis	8 (30,8%)	3 (27,3%)	5 (33,3%)	1,000
Shock séptico	8 (30,8%)	3 (27,3%)	5 (33,3%)	1,000
VM	25 (96,2%)	10 (90,9%)	15 (100,0%)	0,423
Días con VM	37 (4-96)	25 (8-89)	38 (4-96)	0,699
Mortalidad global	22 (84,6%)	10 (90,9%)	12 (80,0%)	0,237
Mortalidad en hospitalización	1 (3,8%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	0,423
Mortalidad en UCI	21 (80,8%)	9 (81,8%)	12 (80,0%)	1,000
Días desde COVID+ hasta sospecha CMV	33 (18-52)	21 (3-65)	31 (18-52)	0,178
Días desde COVID+ hasta inicio tratamiento CMV	36 (20-61)	24 (0-65)	35 (20-61)	0,114
Días de ingreso hospitalario	47 (9-103)	25 (9-91)	56 (32-103)	0,034
Días en UCI	41 (1-96)	25 (1-89)	41 (26-96)	0,097

IL-6: interleucina-6; VM: ventilación mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CMV: citomegalovirus; ¹ En las variables cualitativas se detalla con número de pacientes y porcentaje (n (%)) y en las variables cuantitativas mediana y rango; ² Bolus de hidrocortisona de dosis comprendidas entre 100-500 mg; ³ Bolus de metilprednisolona de dosis 250-500 mg.

por CMV en pacientes críticos, detallan que la duración de la VM en pacientes con CMV estaba comprendida entre 21-38 días frente a 13-24 en pacientes sin CMV ($p<0,05$). En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con sepsis fue ligeramente superior en los pacientes con reactivación de CMV (33,3% frente a 27,3%) y la duración de la VM fue superior en este grupo de pacientes (mediana de 38 días frente a 25), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La inmunosupresión de los pacientes COVID-19 y la sepsis asociada al proceso, favorece tanto la reactivación de infecciones virales como sobreinfecciones bacterianas y micóticas¹⁸. En la revisión de Osawa *et al.*⁴, describen que la infección nosocomial, tanto bacteriana como fúngica, fue más frecuente en pacientes con CMV que en pacientes sin infección (75% y 50% respectivamente, $p=0,04$). En nuestro estudio, observamos que la sobreinfección tanto bacteriana como fúngica fue superior en los pacientes con reactivación

de CMV (bacteriana 93,3% frente 81,8%, fúngica 46,7% frente 36,4%). Comparando con el estudio de Osawa *et al.*⁴, obtuvimos un porcentaje superior de sobreinfección bacteriana y similar en sobreinfección fúngica, pero no fue estadísticamente significativo ($p=0,556$ y $p=0,701$, respectivamente).

En cuanto a la duración de la estancia hospitalaria, en nuestro estudio se observó que en los pacientes con reactivación de CMV la duración del ingreso hospitalario era mayor que en los pacientes sin reactivación, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (56 días de mediana frente a 25, $p=0,034$), en cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la estancia en UCI pero sí se observa una mediana de tiempo en UCI mayor en los pacientes con reactivación de CMV (41 días en UCI frente a 25, $p=0,097$). En la revisión de Osawa *et al.*⁴, también observaron mayor estancia en UCI en los pacientes con infección por CMV (rango de días en UCI 33-69 días pacientes con CMV frente a 22-48 sin CMV, $p<0,05$). Este hecho también se ve apoyado por el estudio de Le Balch *et al.*¹⁸, al observar una mayor estancia en UCI en los pacientes con reactivación de *Herpesviridae* (mediana de 29 días frente 16, $p=0,0001$).

Por otro lado, los niveles de TNF- α y de IL-6 elevados en pacientes con COVID-19 grave también pueden favorecer la reactivación del CMV¹³. A pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas, se observó en nuestro estudio que los pacientes que recibieron tocilizumab para COVID-19, tuvieron una estancia hospitalaria y una estancia en UCI superior a los pacientes que no recibieron tocilizumab (tabla 4). Además, la presencia de sobreinfecciones, bacteriemia, sepsis y mortalidad fue ligeramente superior en este grupo de pacientes (tabla 4).

Existe cierta controversia sobre la decisión de tratamiento de las reactivaciones de CMV en pacientes de UCI y la elección de puntos de corte en los niveles de carga viral. En el estudio retrospectivo de Chiche *et al.*²⁰ se hacía una búsqueda activa de infección en pacientes de UCI inmunocompetentes, y se describían datos sobre tratamiento antiviral en pacientes con reactivación, observando que los pacientes con reactivación tratados (54%), presentaban una tasa de mortalidad superior a los no tratados, aunque la decisión de tratar dependía del criterio del médico y podía estar sesgada al haber tratado a los pacientes más graves; por eso, los estudios observacionales no pueden resolver la cuestión sobre si CMV es un mero "espectador" y su reactivación solo indica un peor estado del paciente o si es causa activa de un peor pronóstico.

Para solventar dudas, se plantearon algunos ensayos clínicos aleatorizados como el de Cowley *et al.*²¹, que pretendía evaluar si era eficaz y segura la profilaxis de la reactivación en pacientes críticos con VM, aleatorizando a los pacientes a recibir valaciclovir, valganciclovir a dosis bajas (o ganciclovir si no se podía utilizar la vía oral) o grupo control; y observaron una mayor tasa de reactivación en los no tratados, pero el ensayo se paró por mayor mortalidad en el brazo de valaciclovir sin especificar las causas. En el ensayo clínico realizado por Luyt *et al.*²², trataron de evaluar si la terapia antiviral anticipada podía disminuir la mortalidad en pacientes críticos, aunque por el momento, solo se han publicado datos sobre el efecto de tratamiento de la reactivación del herpes simple pero aún no se conocen los del CMV.

En relación a los niveles de IL-6, el ensayo de Limaye *et al.*²³ trató de evaluar si la prevención de la reactivación de CMV con ganciclovir podría disminuir los niveles de IL-6 en pacientes seropositivos para CMV con sepsis o trauma y fallo respiratorio, y observaron que se consiguió disminuir el grado de replicación viral en los pacientes tratados. Además, se disminuía el número de días de ventilación, pero no hubo diferencias en los niveles de IL-6 por lo que sugieren que no es un buen indicador subrogado.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral, lo que justifica que no se observen diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos.

Otra limitación del estudio es su carácter retrospectivo y que se incluyeron todos los pacientes tratados pese a que en la mitad de ellos no hubo una confirmación diagnóstica. Como se ha comentado y pese a las numerosas publicaciones comentadas, no está claro el papel que pueda jugar la reactivación del CMV en pacientes críticos y si la profilaxis o el manejo preventivo con antivirales podrían mejorar la evolución de los pacientes. Aunque ya se han realizado algunos ensayos clínicos, serían necesarios estudios adicionales para determinar por un lado, el papel del CMV como responsable de mayor mortalidad tras su reactivación o si en realidad la reactivación se da en pacientes con un peor estado general; por otro lado, determinar si determinados parámetros como los niveles de linfocitos T o de IL-6 pudieran servir como indicadores subrogados de riesgo para el paciente, y por último, el papel que puedan tener los tratamientos antivirales y los puntos de corte de carga viral que pudieran sugerir que un paciente deba ser tratado o no.

CONCLUSIONES

Aunque hay publicaciones que apuntan un mayor riesgo de reactivación de CMV en pacientes COVID-19, y especialmente en los tratados con fármacos anti-IL-6 o con inmunosupresores, los datos de incidencia en nuestro estudio son inferiores en porcentaje a lo descrito en la literatura en pacientes críticos. Hay que destacar la elevada mortalidad en los pacientes del estudio frente al global de pacientes atendidos en UCI por COVID-19, pero posiblemente se trate de pacientes con mayor gravedad de base y además es similar en el grupo de pacientes tratados solo por empeoramiento y sospecha de reactivación, que en los que presentaron una reactivación documentada microbiológicamente.

Financiación: Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss P. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? *Immun Ageing*. 2020;17(1):14. doi: 10.1186/s12979-020-00185-x.
2. Parry HM, Zuo J, Frumento G, Mirajkar N, Inman C, Edwards E, et al. Cytomegalovirus viral load within blood increases markedly in healthy people over the age of 70 years. *Immun Ageing*. 2016;13(1):1. doi: 10.1186/s12979-015-0056-6.
3. Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID 19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol*. 2020;30(5). doi: 10.1002/rmv.2144.
4. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(3):68. doi: 10.1186/cc7875.

Tabla 4. Características de los pacientes según si han recibido tocilizumab para la infección por COVID-19

	Todos los pacientes¹ n=26	No tocilizumab¹ n=15	Sí tocilizumab¹ n=11	Valor de P
Días desde COVID+ hasta inicio tratamiento CMV	34 (0-65)	35 (0-65)	30 (14-61)	0,946
Días con corticoterapia	34 (1-85)	30 (8-56)	37 (1-85)	0,281
Dosis bajas de corticoides ²	9 (34,6%)	8 (53,3%)	1 (9,1%)	0,080
Dosis altas de corticoides ²	15 (57,7%)	7 (46,7%)	8 (72,7%)	0,080
Sobreinfecciones				
Sobreinfección bacteriana	23 (88,5%)	13 (86,7%)	10 (90,9%)	1,000
Sobreinfección fúngica	11 (42,3%)	6 (40,0%)	5 (45,5%)	1,000
Bacteriemia	11 (42,3%)	6 (40,0%)	5 (45,5%)	1,000
Sepsis	8 (30,8%)	4 (26,7%)	4 (36,4%)	0,683
Shock séptico	8 (30,8%)	6 (40,0%)	2 (18,2%)	0,395
VM	25 (96,2%)	14 (93,3%)	11 (100,0%)	1,000
Días con VM	37 (4-96)	35 (4-75)	39 (16-96)	0,290
Mortalidad	22 (84,6%)	12 (80,0%)	10 (90,9%)	0,356
Días de ingreso hospitalario	47 (9-103)	43 (9-91)	56 (17-103)	0,156
Días en UCI	41 (1-96)	35 (1-80)	41 (17-96)	0,281

CMV: citomegalovirus; VM: ventilación mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; ¹ En las variables cualitativas se detalla con número de pacientes y porcentaje (n (%)) y en las variables cuantitativas mediana y rango; ² Dosis bajas: dexametasona 8 mg y metilprednisolona 60-80 mg. Dosis altas: dexametasona 16-20 mg y metilprednisolona 120-160 mg.

5. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. doi: 10.1056/NEJMra2026131.

6. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):754-63. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X.

7. Khatib MY, Shaik KS, Ahmed AA, Alwraidat MA, Mohamed AS, Abou Kamar MR, et al. Tocilizumab induced cytomegalovirus colitis in a patient with COVID 19. *Clin Case Reports.* 2021;9(1):148-52. doi: 10.1002/ccr3.3487.

8. Leemans S, Maillart E, Van Noten H, Oliveira Dos Santos L, Leahu LM, Kamgang P, et al. Cytomegalovirus haemorrhagic colitis complicating COVID 19 in an immunocompetent critically ill patient: A case report. *Clin Case Reports.* 2021;9(5):1-4. doi: 10.1002/ccr3.3600.

9. D'Ardes D, Boccatonda A, Schiavone C, Santilli F, Guagnano MT, Buccì M, et al. A Case of Coinfection with SARS-COV-2 and Cytomegalovirus in the Era of COVID-19. *Eur J Case Reports Intern Med.* 2020;7(5):1. doi: 10.12890/2020_001652.

10. Van Duin D, Miranda C, Husni E. Cytomegalovirus Viremia, Pneumonitis, and Tocilizumab Therapy. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(4):754-6. doi: 10.3201/eid1706.101057.

11. Williams L-M. Criterios RIFLE para la lesión renal aguda. *Nursing (Lond).* 2015;32(2):22-7.

12. Carrillo Esper R, Castro Padilla JF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;23(4):241-4.

13. Söderberg-Nauclér C. Does reactivation of cytomegalovirus contribute to severe COVID-19 disease? *Immun Ageing.* 2021;18(1):1-7. doi: 10.1186/s12979-021-00218-z.

14. Amiya S, Hirata H, Shiroyama T, Adachi Y, Niitsu T, Noda Y, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in a critically ill patient with COVID-19. *Respirol Case Reports.* 2021;9(7):1-3. doi: 10.1002/ccr3.801.

15. Honore PM, Barreto Gutierrez L, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider

the potential influence of corticosteroid therapy. *Crit Care.* 2020;24(1):623. doi: 10.1186/s13054-020-03349-9.

16. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, Hraïeh S, Lascola B, Roch A, et al. Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Effect on the Prognosis of Mechanically Ventilated Patients Suspected to Have Ventilator-Associated Pneumonia. *PLoS One.* 2012;7(12):51340. doi: 10.1371/journal.pone.0051340.

17. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):110. doi: 10.1186/s13613-016-0207-8.

18. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié JM, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):1-3. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3.

19. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(3):541-7. doi: 10.1097/00003246-200103000-00012.

20. Chiche L, Forel J-M, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1850-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819ffea6.

21. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):774. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0895.

22. Luyt C-E, Forel J-M, Hajage D, Jaber S, Cayot-Constantin S, Rimmelé T, et al. Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):263. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5713.

23. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness. *JAMA.* 2017;318(8):731. doi: 10.1001/jama.2017.10569.





FK/BI/O/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

Variation in renal parameter values after a change in antiretroviral therapy from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide to bicittegravir/emtricitabine/tenofovir-alafenamide

ALONSO ZAZO FJ¹, SÁNCHEZ-RUBIO FERRÁNDEZ J¹, GASPAS ALONSO-VEGA G², MOLINA GARCÍA T¹

¹ Servicio de Farmacia

² Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Getafe. Madrid (España)

Fecha de recepción: 23/01/2022 - Fecha de aceptación: 25/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400007>

SUMMARY

Switching of EVG/COBI/FTC/TAF to BIC/FTC/TAF is a valid strategy for antiretroviral therapy optimization. Our aim was to analyze how the variation of analytical parameters for renal function estimation after the change of their treatment. Secondary objectives were to determine if age and sex of the patients and the time they have previously taken cobicistat conditions the possible variation in renal parameters. An observational, descriptive and ambispective pilot study was performed. The renal laboratory parameters were obtained from the previous laboratory tests closest in time

to the change (this value being considered the baseline) and after 12, 24 weeks and 12 months after a change in treatment with BIC/FTC/TAF. 60 patients were included. Regarding serum creatinine levels, a change in serum creatinine levels was observed at 24 weeks (mean increase of 0.06 mg/dL, $p=0.025$) and at 12 months (mean increase of 0.03 mg/dL, $p=0.05$). Considering glomerular filtration (CKD-EPI), there was downward trend in the 3 periods analyzed, but statistical significance was not reached. There was no influence of sex, age and the length of time that the patients had taken cobicistat before the change.

Key words: **HIV, treatment, antiretroviral, renal, cobicistat, pharmacist.**

Variación de los valores de los parámetros renales tras un cambio en la terapia antirretroviral de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir-alafenamida a bicittegravir/emtricitabina/tenofovir-alafenamida

RESUMEN

El cambio de EVG/COBI/FTC/TAF a BIC/FTC/TAF es una estrategia para optimizar la terapia antirretroviral. Nuestro objetivo fue analizar cómo variaban los parámetros analíticos renales tras cambiar tratamiento. Los objetivos se-

cundarios fueron determinar si edad y sexo de los pacientes y el tiempo que habían tomado cobicistat previamente condicionaba la posible variación de los parámetros renales. Se realizó un estudio piloto observacional, descriptivo y ambispectivo. Los parámetros renales se obtu-

vieron de las analíticas previas más cercanas al cambio (considerándose este valor el basal) y después de 12, 24 semanas y 12 meses tras cambiar tratamiento. Se incluyeron 60 pacientes. En los niveles de creatinina sérica, se observó cambio a las 24 semanas (aumento medio de 0,06 mg/dL, $p=0,025$) y a los 12 meses (aumento medio de 0,03 mg/dL, $p=0,05$). Considerando la tasa de filtración glomerular (CKD-EPI), hubo bajada en los 3 períodos analizados, pero sin significación estadística. No hubo influencia del sexo, edad ni tiempo que los pacientes habían tomado cobicistat previamente.

Palabras clave: **VIH, tratamiento, antirretroviral, renal, cobicistat, farmacéutico.**

INTRODUCTION

The survival of patients infected with the HIV virus has increased in recent years, and this has meant that these patients have reached older ages, increasing comorbidities and the need to take concomitant medication. Once high rates of effectiveness have been achieved, the development of new therapeutic alternatives aims to minimize the toxicity and potential interactions produced by antiretroviral treatment¹.

For some years now, one of the most common therapies in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been that which includes two nucleoside reverse transcriptase inhibitors and an integrase inhibitor, in accordance with current treatment guidelines. This is the case for both the combinations elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide (EVG/COBI/FTC/TAF) and bicitgravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)².

Cobicistat is a selective inhibitor of the cytochrome P450-based mechanism and is also an inhibitor of the following transporters: P-glycoprotein (P gp), breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporter polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3. Concomitant administration with other products that are substrates of these transporters can lead to an increase in their plasma concentrations, leading to an increased risk of interactions in polymedicated patients^{3,4}.

For these reasons, switching treatment in patients receiving EVG/COBI/FTC/TAF to the recently marketed BIC/FTC/TAF is a currently accepted strategy as it is a similar combination with high potency and genetic barrier, well tolerated and with few interactions.

On the other hand, cobicistat produces a decrease in creatinine clearance (with no effect on renal glomerular function in patients with normal renal function), and an increase in serum creatinine, and may even trigger a decrease in estimated function due to inhibition of tubular creatinine secretion⁵.

OBJECTIVES

The primary objective is to determine how analytical parameters measuring renal function vary in patients on antiretroviral therapy who switch from EVG/COBI/FTC/TAF to BIC/FTC/TAF, when the potential effect on these parameters of cobicistat is eliminated. As secondary objectives we aim to determine whether the age and sex of the patients condition the possible variation in renal parameters, as well as the length of time patients had been on previous cobicistat treatment.

MATERIAL AND METHODS

An observational, descriptive and ambispective pilot study was conducted, including patients with HIV infection on antiretroviral treatment who changed their treatment with EVG/COBI/FTC/TAF to BIC/FTC/TAF.

The inclusion criteria were: patients over 18 years of age who came to pick up their antiretroviral therapy, who had signed an informed consent form designed for this study, and who had laboratory tests performed at the center with data estimating their baseline renal function with glomerular filtration rate (CKD-EPI)⁶.

The variables were obtained from the clinical history based on analyses programmed by the Internal Medicine Department to monitor the patients before and after the change, including the following variables: age, sex, weight

and height, baseline viral load and CD4 count, serum creatinine and glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI equation.

The renal analytical parameters were obtained from the previous analysis closest to the change (this value being considered the baseline) and after 12, 24 weeks and 12 months after change of treatment with BIC/FTC/TAF.

Statistical analysis was performed using the PSPP statistical program. To analyze quantitative data (serum creatinine levels and glomerular filtration rate), the Wilcoxon W test for paired nonparametric samples was used. For qualitative data, Pearson's Chi-square test was used. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

The study was approved by the Drug Research Ethics Committee (CEIm).

RESULTS

Sixty adult patients with HIV infection were included, 42 (70%) males, age (mean \pm SD) 51.6 \pm 10.4 years, CD4 count 530 \pm 351/mcl. Ninety-five percent had undetectable viral load (<20 copies/mL).

Regarding serum creatinine levels, a change in serum creatinine levels was observed at 24 weeks, with an increase in 26 of the patients, mean increase of 0.06 mg/dL, CI=95% [0.01;0.11]; $p=0.025$. At 12 months an increase in serum creatinine concentration was also observed in 29 patients, with a mean increase of 0.03 mg/dL, CI=95% [0.00;0.07]; $p=0.05$. In the case of the analysis at 12 weeks the increase was not significant ($p=0.145$), with a creatinine increase of 0.03mg/dL, CI=95%, [-0.01;0.07].

Regarding glomerular filtration rate calculated with CKD-EPI, a worsening trend was observed in the 3 periods analyzed, but in none of the cases was it significant. At 12 weeks, there was a decrease in filtration rate of 1.89 mL/min, CI=95%, [-4.85;+1.07]; $p=0.205$. At week 24, the decrease in glomerular filtration rate was 2.97 mL/min, CI=95%, [-6;+0.07]; $p=0.055$. While at 12 months, the mean decrease was 1.55 mL/min, CI=95%, [-3.74;+0.64]; $p=0.162$.

When analyzing the relationship between renal parameters with sex, [-0.20;+0.42], $p=0.13$, and age of patients, [-0.31;+0.28], $p=0.85$; it was observed that there were no significant differences. We examined whether the length of time patients had been taking cobicistat prior to switching antiretroviral therapy had an influence, but likewise found no difference [-0.20; +0.37], $p=0.31$.

DISCUSSION

Clinical trials with EVG/COBI/FTC/TAF, demonstrated increases in serum creatinine from week 2 of treatment that remained stable over 144 weeks. In patients who had never received treatment, a mean change from baseline of 0.04 \pm 0.12 mg/dL was observed after 144 weeks of treatment⁷. In our study, despite the fact that patients switched to a cobicistat-free treatment regimen, an increase in plasma creatinine levels was observed in the 3 periods analyzed, being only significant at 24 weeks and at 12 months with no significant impact on glomerular filtration rate calculated using the CKD-EPI formula.

Initiation of treatment with bicitgravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular creatinine secretion; however, these changes are not considered clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate. Increases in serum creatinine occur

red at week 4 of treatment and remained stable until week 144⁸. In the same vein, Ramgopal *et al.* based on the analysis of 4 clinical trials, found similarly to our study that after switching to BIC/FTC/TAF, glomerular filtration showed a decrease of 2.9 ml/min at week 12 and remained stable with a decrease of 2.7 ml/min at week 48⁹. Despite the fact that in this study the patients started from combinations with different types of regimens, 56% changed from EVG/COBI/FTC/TAF. 9 on the other hand, a study in women, in which 53% of participants switched from combinations containing EVG/COBI to BIC/FTC/TAF also concluded that there was a decrease in glomerular filtration rate, corroborating the results of our study¹⁰.

CONCLUSIONS

Increased serum creatinine was observed after treatment change at both week 24 and 12 months. Regarding glomerular filtration rate estimation, the change was not significant in any of the analyzed periods. There was no relationship with sex, age or previous time on cobicistat.

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

BIBLIOGRAPHY

1. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med.* 2017 Apr;18(4):256-266. doi: 10.1111/hiv.12421. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27578404.
2. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización 2020) Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/>

TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf.

3. Nguyen T, McNicholl I, Custodio JM, Szwarcberg J, Piontkowsky D. Drug Interactions with Cobicistat- or Ritonavir-Boosted Elvitegravir. *AIDS Rev.* 2016 Apr-Jun;18(2):101-11. PMID: 27196356.
4. Sherman EM, Worley MV, Unger NR, Gauthier TP, Schafer JJ. Cobicistat: Review of a Pharmacokinetic Enhancer for HIV Infection. *Clin Ther.* 2015 Sep 1;37(9):1876-93. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.07.022. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26319088.
5. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. Eve-Irene Lepist. *Kidney International* 2014. PMID: 24646860 DOI: 10.1038/ki.2014.66.
6. Lepist EI, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, Murray BP, Bannister R, Cihlar T, Huang Y, Ray AS. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):350-7. doi: 10.1038/ki.2014.66. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24646860; PMCID: PMC4120670.
7. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF (Genvoya[®]) Versus E/C/F/TDF (Stribild[®]) in HIV-1 Positive, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01780506.*
8. Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02607930.*
9. Ramgopal M *et al.* Pooled analysis of 4 international trials of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in adults aged >65 or older demonstrating safety and efficacy: week 48 results. 23rd International AIDS Conference, abstract OAB0403, 2020.
10. Cissy Kityo *et al.* Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7, 2018, Boston, MA, abstract 500.



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

Corticosteroid safety in COVID-19 patients: a pharmacovigilance study

MAZA-LARREA JA¹, GUTIÉRREZ-VILLEGAS I², ROSADO-HERNÁNDEZ F³, PEREDO-GÓMEZ KM², PUERTO-GARCÍA M⁴, PÉREZ-BARRAGÁN A⁵, QUIROZ-MARTÍNEZ A⁶, BERRIOS-BÁRCENAS EA⁷, ROJAS-VELASCO G⁸

1 Departamento de Farmacología Clínica. Instituto Nacional de Cardiología. Ciudad de México (México)

2 Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico. Instituto Nacional de Cardiología. Ciudad de México (México)

3 Centro Institucional de Farmacovigilancia. Instituto Nacional de Cardiología. Ciudad de México (México)

4 Universidad West-Hill. Facultad de Medicina. Ciudad de México (México)

5 Universidad La Salle. Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México (México)

6 Departamento de Cardiología 8° Piso del Instituto Nacional de Cardiología Chávez. Ciudad de México (México)

7 Departamento de Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología Chávez. Ciudad de México (México)

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

Fecha de recepción: 21/01/2022 - Fecha de aceptación: 28/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400008>

SUMMARY

The use of oral and intravenous corticosteroids as a treatment for SARS-CoV-2 infection has been shown to inhibit the exaggerated inflammatory response, reducing symptoms and days of hospitalization of patients. However, its use is controversial because not enough clinical studies have been made to verify the safety of the drugs.

Objective: To assess the safety profile of corticosteroids treatment, at high and low doses, in suspected or confirmed patients with COVID-19, determining the most frequent side effects in patients, and assessing whether the administration of the drugs represents a greater benefit than the risk of presenting these effects.

Methods: Ambispective study of active pharmacovigilance at a cohort of confirmed or suspected COVID-19 patients,

treated with intravenous and oral corticosteroids. 366 patients were evaluated and divided into 3 groups: use of methylprednisolone (155 mg average) every 24 hours for 3 days, dexamethasone (6 mg) every 24 hours for 10 days, and a control group.

Results: The distribution of the cases with hyperglycemia was 33 in high doses and 82 with low doses of corticosteroids and both high and low doses have a similar distribution in cases of infections. When evaluating the harshness and severity of hyperglycemia in the two groups with corticosteroids, it is observed that patients with high doses present more harsh (48%). In case of harshness and severity of infections it is observed that patients with high doses present more harsh (62%) and more severe (79%) cases than those who were administered low doses.

Key words: **COVID-19, SARS-CoV-2, corticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone, side effects, antibiotics, hyperglycemia, infections.**

Seguridad de corticoesteroides en pacientes con COVID-19: un estudio de farmacovigilancia

RESUMEN

El uso de corticoides orales e intravenosos como tratamiento para la infección por SARS-CoV-2 ha demostrado inhibir la respuesta inflamatoria exagerada, reduciendo los síntomas y los días de hospitalización de los pacientes. Sin embargo, su uso es controvertido porque no se han realizado suficientes estudios clínicos para verificar la seguridad de los medicamentos.

Objetivo: Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento con corticoides, a dosis altas y bajas, en pacientes con sospecha

o confirmación de COVID-19, determinando los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes, y valorando si la administración de los fármacos representa un mayor beneficio que el riesgo de presentar estos efectos.

Métodos: Estudio ambispectivo de farmacovigilancia activa en una cohorte de pacientes confirmados o sospechosos de COVID-19, tratados con corticoides intravenosos y orales. Se evaluaron 366 pacientes y se dividieron en 3 grupos: uso de metilprednisolona (155 mg promedio) cada 24 horas por 3 días, dexa-

metasona (6 mg) cada 24 horas por 10 días y un grupo control.

Resultados: La distribución de los casos con hiperglucemia fue de 33 casos usando dosis altas y 82 con dosis bajas de corticoides, tanto las dosis altas como las bajas tienen la misma distribución en los casos de infecciones. Al evaluar la severidad y gravedad de la hiperglucemia en los dos grupos con corticoides, se observa que los pacientes con dosis altas presentan mayor gravedad (48%). En caso de severidad y gravedad de las infecciones se observa que los pacientes con dosis altas presentan casos más graves (62%) y más severos (79%) que los que recibieron dosis bajas.

Palabras clave: **COVID-19, SARS-CoV-2, corticoides, dexametasona, metilprednisolona, efectos secundarios, antibióticos, hiperglucemia, infecciones.**

INTRODUCTION

In December 2019, in Wuhan, China, a public health crisis occurred, which spread and caused great global repercussions. COVID-19 has infected millions of people and a high percentage of them haven't survived^{1,2}.

An exaggerated systemic inflammation produced by the disease is the cause that leads to serious complications in patients, for this reason, doctors have resorted to treatments that avoid the response of pro-inflammatory cells, which show great efficacy, and at the same time, that have been shown to reduce mortality. Although different treatment regimens have been used for COVID-19, no specific treatment for the disease has been established^{4,5}.

The use of oral and intravenous corticosteroids as a treatment for SARS-CoV-2 infection has been shown to inhibit the exaggerated inflammatory response, reducing symptoms and days of hospitalization of patients. However, its use is controversial because not enough clinical studies have been made to verify the safety of the drugs.

By the end of 2020, 412 cases of suspected side effects to drugs used as treatment for COVID-19 infection were notified to the Spanish Agency for Medicines and Health Products (SAMHP), of which 83% were considered serious, 22 of the cases were related to glucocorticoids, and 8 of them were due to dexamethasone. 40% of these side effects represented gastrointestinal and hepatobiliary abnormalities⁷.

Since there is not enough information on the use of corticosteroids in patients with COVID-19, it is essential to develop a pharmacovigilance study to determine the risk-benefit balance of corticosteroids as a treatment for the disease, and to determine the most frequent side effects after the administration of high and low doses of corticosteroids.

BACKGROUND

COVID-19 is characterized for producing respiratory symptoms ranging from an ordinary cough to severe acute respiratory syndrome¹⁶.

Coronaviruses are unicatenary RNA viruses that belong to the coronaviridae family. They have a spherical shape from which small projections surround them and contain the Spike protein. Once infected by the virus, the human body reacts by perpetuating a systemic inflammatory response, which begins with the production of pro-inflammatory molecules, called cytokines, such as interleukins (IL) 1 β , 6 and 8, and tumor necrosis factor (TNF). A poorly regulated inflammatory response, as occurs in patients with severe infection, produces the accumulation of pro-inflammatory cells (monocytes and macrophages) in the lung tissue, resulting in pulmonary damage^{3,4}.

The main site of infection for COVID-19 is the respiratory system. Subunits 1 and 2 of the Spike proteins interact with angiotensin 2 (ACE2) receptors, located in the bronchial tree and alveoli. The binding of the virus-receptor is the entrance gate of the infection to the alveolar cells, where the replication and propagation begins¹⁷.

There are different tools to establish the diagnosis of COVID-19. These tests are capable of detecting viral nucleic acids, antigens, antibodies, among others. The results of each test depend on the stage of the disease.

For the detection of viral nucleic acids, the nasopharyngeal swab thru reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test is used. This test should be performed once symptoms have begun, or after at least 5 days after

the patient's exposure to the virus to reduce the possibility of a false negative result. The immunoassay serologic test detects IgG and IgM antibodies for COVID-19; however, the use of this test is not reliable for detecting acute infections because the immune response and detectable levels of immunoglobulins occur approximately 15 to 20 days after symptoms¹⁸.

To date, there is no specific antiviral treatment for COVID-19 infection. Currently, treatment is mainly based on symptom control and oxygen therapy to maintain adequate oxygen saturation in patients who do not require hospitalization. Patients with moderate to severe symptoms should be hospitalized, and those with acute respiratory failure require intubation and treatment in an intensive care unit.

Among the most commonly used medications in hospitalized patients are corticosteroids, which are used primarily to decrease the excessive inflammatory response. In addition, antiviral agents (lopinavir/ritonavir, remdesvir) and immunomodulators (hydroxychloroquine, tocilizumab), among others have been used. The use of anticoagulants, have been used to reduce the risk of thromboembolism¹⁹.

The use of corticosteroids is indicated in patients with COVID-19 due to their ability to reduce the inflammatory response produced by the disease. The RECOVERY study from the University of Oxford showed a decrease of 1/3 in the mortality of intubated patients. The study verified the efficacy of low-dose intravenous and oral dexamethasone treatment (6 mg/day for 10 days) in randomized hospitalized patients with COVID-19 and severe disease criteria. They concluded that the treatment reduced mortality to 28 days in mechanically ventilated patients⁹.

In the case of methylprednisolone, in the study conducted at Stony Brook University Hospital, New York, 153 patients diagnosed with COVID-19 by RT-PCR were evaluated under supplemental oxygen requirements. Each patient received a medium dose of 160 mg for 5 to 10 days. The most frequently reported side effects in these patients were bacteremia, in-hospital pneumonia, and gastrointestinal bleeding. Among the results, it could be observed that the treatment reduced the required days of ventilatory assistance, therefore, days of hospitalization²².

According to the Pharmacovigilance Program of the Hospital Universitari de Bellvitge, corticosteroids were the drugs with the most side effects reported; infections being the most frequently, followed by complications in diabetic patients and gastrointestinal bleeding²⁰.

The World Health Organization (WHO) carried out a systematic review of the side effects presented in patients treated with COVID-19, and reported that serious corticosteroids-related side effects occurred with high-dose administration, infections being the most frequent. On the other hand, under lower doses, patient mortality was related to specific causes such as mechanical ventilation and cardiac arrhythmias, but not side effects²¹.

Pharmacovigilance is important to assess the side effects presented after the administration of drugs; therefore, active pharmacovigilance protocols are useful to establish the safety of a treatment. In this study, under a method of direct identification of side effects with the execution of multipurpose databases, laboratory studies and changes in the behavior of diseases were recorded after the administration of corticosteroids treatment.

It is important to remember that corticosteroids administered after short periods, present like immunosuppression, associated infections, hyperglycemia and osteoporosis^{9,10}.

Hyperglycemia is one of the most common side effects in SARS-CoV-2 patients treated with corticosteroids because they inhibit gluconeogenesis, decrease pancreatic insulin production, and promote lipolysis in adipose tissue. In patients with a history of diabetes, these effects are perpetuated, leading to severe hyperglycemia¹¹.

In addition, the pancreas also has the ability to release steroids during an infectious process, therefore, the use of corticosteroids in diabetic patients under COVID-19 infections represents a risk of hyperglycemia. It is of great importance to carry out a thorough review where it is possible to verify the safety of the use of corticosteroids as a treatment for the disease^{12,13}.

PROBLEM STATEMENT

What is the safety profile of methylprednisolone and dexamethasone in suspected and confirmed COVID-19 patients under treatment?

Currently, there is no specific treatment established worldwide for SARS-CoV-2 disease, the treatments used decrease the symptoms and speed up the recovery process, however, they do not represent a cure for the disease. These treatment plans have been used in Mexico and have shown favorable results. At the Ignacio Chavez National Institute of Cardiology, methylprednisolone was used as the initial treatment. Later, the use of low-dose dexamethasone was implemented, based on the RECOVERY study. RECOVERY results demonstrated that dexamethasone reduced endothelial dysfunction and prothrombotic effects, thus reducing symptoms, days of hospitalization and mortality in patients under mechanical ventilation.

HYPOTHESIS

The increase of basal glucose levels and the risk of a hospital acquired infection are related to the dose of administration of corticosteroids such as methylprednisolone and dexamethasone at high and low doses respectively in suspected and confirmed patients with COVID-19.

JUSTIFICATION

As there is no specific treatment for SARS-CoV-2 disease, it is important to ensure that the treatment regimens used are safe. In addition, they must be effective for the patient and guarantee that the benefit after administration is greater than the risk of presenting side effects and their complications.

OBJECTIVE

To assess the safety profile of corticosteroids treatment, at high and low doses, in suspected or confirmed patients with COVID-19 at the Ignacio Chávez National Institute of Cardiology, determining the most frequent side effects in patients, and assessing whether the administration of the drugs represents a greater benefit than the risk of presenting these effects.

METHOD

Ambispective study of active pharmacovigilance at a cohort of confirmed or suspected COVID-19 patients hospitalized at the Ignacio Chávez National Institute of Cardiology, from

April 11 to December 31, 2020, treated with intravenous and oral corticosteroids. 366 patients were evaluated and divided into 3 groups: use of methylprednisolone (155 mg average) every 24 hours for 3 days, dexamethasone (6 mg) every 24 hours for 10 days, and a control group of patients with no use of corticosteroids (image 1). 87 patients in the study were excluded for meeting exclusion criteria (table 1).

Evaluation of corticosteroid-associated hyperglycemia

Hyperglycemia was evaluated in terms of its harshness and severity in relation to the maximum glucose level that the patients presented during the first 10 days after the start of treatment, or the first 10 days of hospitalization in patients without corticosteroids. Drug-associated hyperglycemia was not considered in patients admitted with uncontrolled levels of hyperglycemic greater than 200 mg/dL, as outlined in table 2, in concordance with the American Diabetes Association guideline (table 2).

Evaluation of corticosteroids associated with infections

The infections were evaluated taking into account the temporality, relating them to the administration of corticosteroids or hospital admission, in the control group. Documented infections during the first two days of treatment were not attributed to corticosteroids or hospitalization in the control group. It was confirmed that the infection identified in microbiological studies correlated with the therapeutic need for the administration of an antibiotic.

It was considered a harsh side effect if the patient died during the infectious process or during the administration of the antibiotic. A side effect was considered moderate when the patient only required taking an antibiotic and did not die, and severe when the patient required the administration of a double antibiotic regimen to treat the infection, or died during the infectious process as exemplified in image 2.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for patients included in the study

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> Men and women aged 18 to 99 years Hospitalized confirmed by RT-PCR or suspected patients Patients that have been administered: <ul style="list-style-type: none"> Dexamethasone 6 mg intravenous and/or oral for COVID-19 treatment Or intravenous methylprednisolone 155 mg average for COVID-19 treatment Patients who received standard care for COVID-19 without corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> Patients who received immunomodulatory or immunosuppressive medications other than dexamethasone or methylprednisolone Patients who received dexamethasone or methylprednisolone with therapeutic objective other than COVID-19 Immunocompromised patients

RESULTS

366 patients were evaluated, of whom 279 met the inclusion criteria. Of these, 47 patients were administered high doses of corticosteroids (methylprednisolone 155 mg average/day) for 3 days, 124 used low doses of corticosteroids (dexamethasone 6 mg/day) for 10 days and 108 did not use corticosteroids. The distribution of the cases with hyperglycemia was 33 in high doses and 82 with low doses of corticosteroids and both high and low doses have the similar distribution in cases of infections as exemplified in graphic 1.

Image 1. Classification groups of the patients evaluated in the study

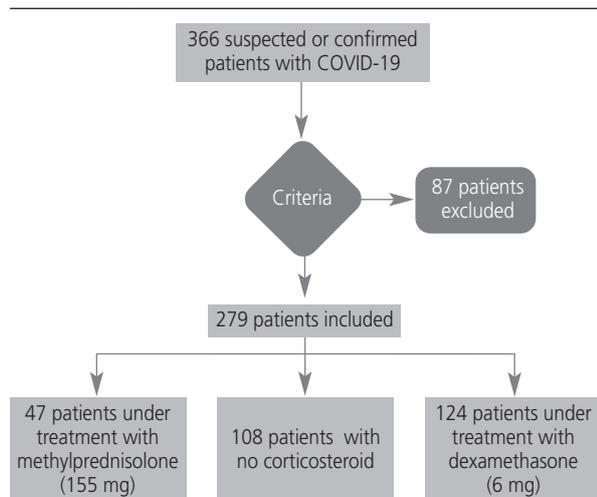
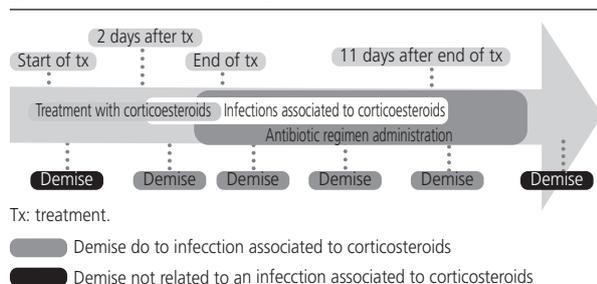
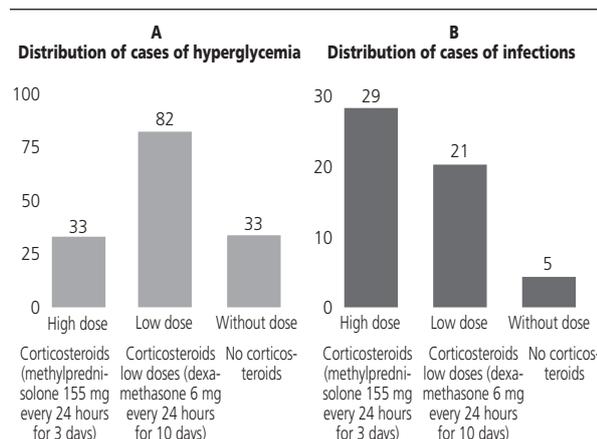


Image 2. Temporality that justifies the association of the glucocorticoid with the present infections



Graphic 1. (A) Distribution of cases of hyperglycemia. (B) Distribution of cases of infections



We observed that the cumulative incidence of hyperglycemia in the group with high doses of corticosteroids (methylprednisolone 155 mg average/day) is 70%, low doses of corticosteroids (dexamethasone 6 m /day) is 67% and the control group is 31%, as represented in table 3.

When evaluating the harshness and severity of hyperglycemia in the two groups with corticosteroids, it is observed that patients with high doses (methylprednisolone 155 mg average/day) present more harsh (48%) and more severe (24%) cases than those who were administered low doses (Dexamethasone 6 mg/day) as seen in graphic 2.

Table 2. Evaluation of hyperglycemia associated with corticosteroids

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Basal glucose <200 Max glucose 126-179	Basal glucose <200 Max glucose 180-239	Basal glucose <200 Max glucose 240-299	Basal glucose <200 Max glucose 300-599	Basal glucose <200 Max glucose >600
Not harsh		Harsh		
Mild		Moderate	Severe	
No use of insulin		Use of insulin necessary		

Values expressed in mg/dL.

Table 3. Hyperglycemia possibly associated with the use of corticosteroids

	Cases	Not cases	Total	Cul	Col
High dose corticosteroids (methylprednisolone 155 mg every 24 hours for 3 days)	33	14	47	70%	1.27 to 4.15%
Low dose corticosteroids (dexamethasone 6 mg every 24 hours for 10 days)	85	36	124	67%	1.34 to 3.50%
No corticosteroids	33	75	108	31%	
RR of corticosteroids at high doses vs no corticosteroids					2.30
RR of corticosteroids at low doses vs no corticosteroids					2.16

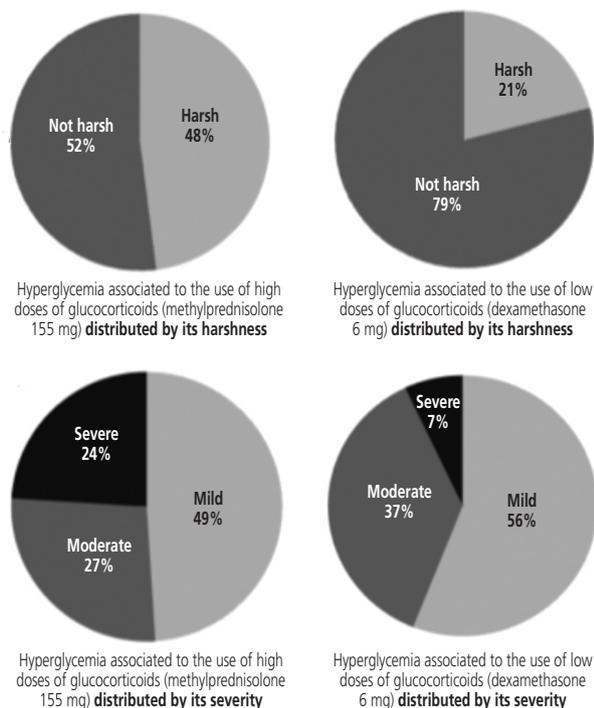
RR: relative risk; Cul: cumulative incidence; Col: confidence interval.

Table 4. Infections possibly associated with the use of corticosteroids

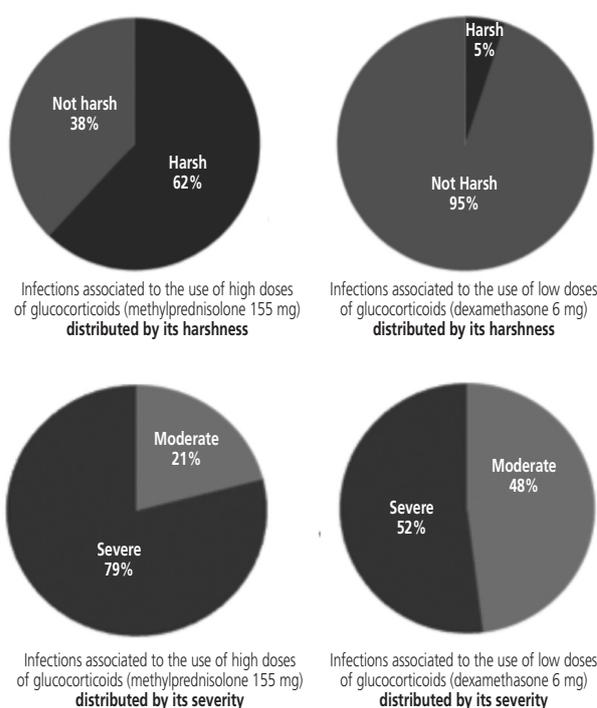
	Cases	Not cases	Total	Cul	Col
Corticosteroids high doses (methylprednisolone 155 mg every 24 hours for 3 days)	29	18	47	62%	4.86 to 36.56%
Corticosteroids low doses (dexamethasone 6 mg every 24 hours for 10 days)	21	102	123	17%	1.34 to 10.11%
No corticosteroids	5	103	108	5%	
RR of corticosteroids at high doses vs no corticosteroids					13.33
RR of corticosteroids at low doses vs no corticosteroids					3.69

RR: relative risk; Cul: cumulative incidence; Col: confidence interval.

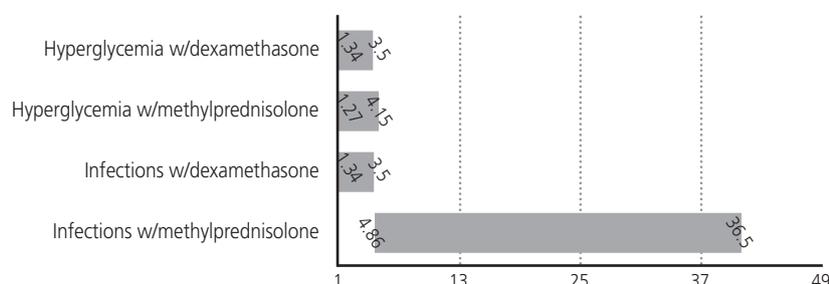
Graphic 2. Evaluation of the harshness and severity of hyperglycemia in patients with corticosteroids at high and low doses



Graphic 3. Evaluation of the harshness and severity of infections in patients with corticosteroids at high and low doses



Graphic 4. Confidence interval of infections and hyperglycemia risk after corticosteroids use



We observed that the cumulative incidence of infections in the group with high doses of corticosteroids (methylprednisolone 155 mg average/day) is 62%, low doses of corticosteroids (dexamethasone 6 mg/day) is 17% and the control group is 5%, as represented in table 4. The distribution of cases is exemplified in graphic 1 (B).

When evaluating the harshness and severity of infections in the two groups with corticosteroids, it is observed that patients with high doses (methylprednisolone 155 mg average/day) present more harsh (62%) and more severe (79%) cases than those who were administered low doses (dexamethasone 6 mg/day) as seen in graphic 3.

Based on the results or the 95% confidence interval calculation for estimating the risk of infections and hyperglycemia after the use of methylprednisolone and dexamethasone in the patients evaluated, it was observed that there is a risk of these effects occurring after the use of corticosteroids.

It is relevant to consider that this side effects could be conditioned by the presence of risk factors and previous comor-

bidities that we do not consider on the evaluation. Never the less with the creatures we established on this study we can observed a greater harshness and severity in hyperglycemia and infections associated to high doses of corticosteroids (methylprednisolone 155 mg average/day) in COVID-19 patients.

CONCLUSIONS

Drugs are not completely safe, so the risk of side effects that represent harm or severity to the patient is always there. With this study, it is possible to

establish a possible relationship between the use of high-dose corticosteroids and a greater distribution of harsh and severe hyperglycemia, as well as a greater number of infections with a greater harshness and severity, when compared with low-dose corticosteroids.

The use of glucocorticoids at high and low doses as a treatment for COVID-19 disease has been shown to be effective in reducing symptoms and days of hospitalization in these patients. However, based on the results obtained, it was concluded that the use of these drugs can cause changes in the basal glucose of patients, in addition to increasing the risk of contracting in-hospital infections due to immunosuppression secondary to the use of glucocorticoids. Despite the fact that the results of this study do demonstrate a relationship between the use of dexamethasone and methylprednisolone with the mentioned side effects, it is recommended to carry out a broader investigation and with a greater cutoff of the values used, in order to establish a closer relationship between the use of glucocorticoids with hyperglycemia and related infections.

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

BIBLIOGRAPHY

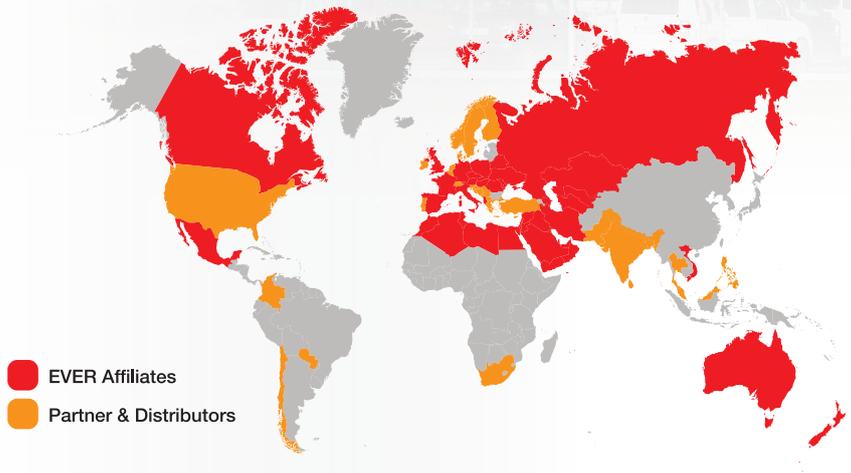
1. Singhal, Tanu. (13 marzo 2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. Vol 87 (4),281-286.
2. Solinas Cinzia, Perra Laura, Aiello Marco, et al. (24 junio 2020). A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. Cytokine and growth factor reviews. Vol 54, 8-23.
3. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. (24 marzo 2020). The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *Journal of Infection*. Vol 80, 607-613.
4. Naserghandi A, Allameh S, Saffarpour R. (13 abril 2020). All about COVID-19 in brief. *New Microbes and New Infections*, Vol 35 (C),100678.
5. Abdin Shifaa M, Elgendy Sara M, Alyammahi Shatha K, et al. (11 julio 2020). Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. Vol. 257; 118054.
6. Escuela Andaluza de Salud Pública. (2020) Tratamientos para el COVID-19: sospechas de reacciones adversas.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (23 octubre 2020). Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19.
8. RECOVERY dexamethasone. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy.
9. Centro de Información de Medicamentos. Ficha técnica: Dexametasona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
10. Asociación española de pediatría: Comité de medicamentos. Pediamécum AEP: Dexametasona. Mayo 2016.
11. Morieri Mario L, Fadini Gian P, Boscarì Federico, et al. Hyperglycemia, glucocorticoid therapy and outcome of COVID-19. *Diabetes research and clinical practice*. (2020) 108449.
12. Zabulienė Lina. (25 marzo 2020). Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. Vol 139, 109699.
13. Balanciano, Giselle. Carrasco, Gabriela. García, Darío, et al. (agosto 2020). Uso de dexametasona en pacientes internados con COVID-19. Informe de evaluación de tecnología sanitaria. Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
14. Cain Derek W, Cidlowski John A. (Julio 2020). After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nature reviews: Immunology*.
15. García Millán, Ana Julia. (30 junio 2016). Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología*. Vol. 29 (4), 1561-3070.
16. Romagnoli Stefano, Peris Adriano, De Gaudio Raffaele, et al. (1 octubre 2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: From de Bench to he Beside. *Physiological Reviews*. Vol 100 (4), 1455-1466.
17. Twomey Julianne D, Luo Shen, Dean Alexis Q, et al. (24 octubre 2020). Covid-19 update: The race to therapeutic development. *Drug Resistance Updates*. Vol. 53, 100733.
18. Asselah Tarik, Durantel David, Pasmant Eric, et al. (8 octubre 2020). COVID-19: Discovery, diagnosis and drug development. *Journal of Hepatology* 2021. Vol. 74, 16-184.
19. Cascella Marco, Rajnik Michael, Cuomo Arturo, et al. (4 octubre 2020). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls Publishing*.
20. Herrera-Lasso Regás Valeria, Dordal Culla María T, Leonart Bellfill Ramón. (9 julio 2020). Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Med Clin* 2020. Vol. 155(10):448-453.
21. Organización mundial de la salud. (2 septiembre 2020). Corticoides para el tratamiento de la COVID-19. Organización Mundial de la Salud 2020.
22. Aikaterini Papamanoli, Yoo Jeanwoo, Prabhjot Grewal. (Septiembre 2020). High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *European Society for Clinical Investigation Journal Foundation* 2020.
- 23 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837645/pdf/cureus-0012-00000012330.pdf>.



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

Dedicated to health

Global network



Portfolio

CABAZITAXEL	ILOPROST
ATOSIBAN	TERLIPRESINA
PEMETREXED	DEXMEDETOMIDINA
BORTEZOMIB	TRABECTEDINA
FULVESTRANT	LEVOSIMENDAN
AZACITIDINA	BUTILESCOPOLAMINA

Servicios

NEUROLOGÍA

ESPECIALIDADES

Speciality injectables
Speciality therapies
Contract manufacturing

Utilización de antibióticos restringidos en la práctica clínica: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftarolina y dalbavancina

HERNÁNDEZ-TERCIADO C¹, CALVO-SALVADOR M¹, DELGADO-TÉLLEZ-DE-CEPEDA L¹, RAMOS-MARTÍNEZ A², SÁNCHEZ-GUERRERO A¹

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (España)

2 Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (España)

Fecha de recepción: 23/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400009>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilización en la práctica clínica de cuatro antibióticos de amplio espectro o innovadores: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftarolina y dalbavancina. **Métodos:** Estudio retrospectivo en que se han recogido datos de los pacientes que han recibido dichos antibióticos entre julio de 2018 y junio de 2019 en un hospital terciario. Se recogen las condiciones de uso y los resultados en efectividad a los 30 días para dalbavancina, y para el resto de antimicrobianos a los 3-5 días del inicio, a los 14 y a los 30 días para determinar mortalidad.

Resultados: Se recogieron datos de 51 pacientes, con una mediana de edad de 63 años. La infección más comúnmente tratada fue neumonía (41,2%). Tres pacientes (5,9%) recibieron

la terapia en estudio como primera línea y 43 (84,3%) recibieron antibióticos concomitantes. En el 66,7% de las infecciones se había aislado previamente un microorganismo sensible. En el 19,6% de los casos el cultivo fue negativo. En el grupo dalbavancina, el 75% de los pacientes se curaron a los 30 días. En el resto de antimicrobianos, el tratamiento resultó efectivo a los 3-5 días en el 65,1%. El 51,2% se curaron a los 14 días y un 30,2% fallecieron a los 30 días.

Conclusiones: Los resultados de efectividad resultan comparables a estudios publicados con diseños similares. Se detecta la importancia de fomentar un uso adecuado de los antibióticos, como tratamientos dirigidos o empíricos en casos de riesgo de resistencias, priorizando su desescalada. Es esencial la implantación de equipos multidisciplinares PROA.

Palabras clave: Agentes antibacterianos, resistencia a los antibióticos, programas de optimización de uso de antimicrobianos, estudio de utilización de medicamentos, ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftarolina fosamil, dalbavancina.

Use of restricted antibiotics in clinical practice: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftaroline and dalbavancin

SUMMARY

Objective: To evaluate the use in clinical practice of four recently marketed antibiotics: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftaroline, and dalbavancin.

Methods: Retrospective study in which data have been collected from patients who have received these antibiotics between July 2018 and June 2019, in a third-level hospital. The conditions of use and the results in clinical efficacy measu-

red in three periods have been studied: 3-5 days after the start of treatment, 14 days and 30 days to determine mortality. **Results:** Data were collected from a total of 51 patients, with a median age of 63 years. The most commonly treated infection was pneumonia (41.2%). Three patients (5.9%) received study therapy as the first line of treatment and 43 (84.3%) received concomitant antibiotics. In 66.7% of the infections, a sensitive microorganism to the antibiotic

under study had been previously isolated. In 19.6% of the cases, the culture was negative. In the dalbavancin group, 75% of the patients cured at day 30. In the other groups, the treatment was effective at 3-5 days in 65.1% of the cases. 51.2% experienced clinical cure at 14 days and 30.2% died at 30 days. **Conclusions:** The effectiveness results are comparable to published studies with similar designs. The importance of promoting an adequate use of antibiotics is detected, as directed or empirical treatments in cases of risk of resistance, prioritizing their de-escalation. The implementation of multidisciplinary PROA teams is essential.

Key words: Anti-bacterial agents, drug resistance, bacterial, antimicrobial stewardship, drug utilization review, ceftolozane, tazobactam drug combination, avibactam, ceftazidime drug combination, ceftaroline fosamil, dalbavancin.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos se define como la capacidad de los microorganismos de seguir proliferando en presencia de antimicrobianos. En los últimos años se han ido incrementando estas resistencias, constituyendo en la actualidad una de las mayores amenazas para la salud mundial¹. Se ha demostrado que este hecho aumenta la morbimortalidad de los pacientes e incrementa de forma notable el coste sanitario². Tanto es así, que se estima que en el año 2050 puedan atribuirse hasta 10 millones de muertes a las resistencias a antibióticos, superando los fallecimientos por cáncer³. Los antibióticos presentan además un efecto ecológico, afectando no solo al paciente tratado, sino también al resto de personas de una comunidad¹.

Uno de los factores de riesgo para la aparición de resistencias a los antibióticos es la utilización excesiva de antimicrobianos, especialmente de aquéllos de amplio espectro⁴.

Se han ido implementando diferentes medidas para favorecer la utilización correcta de los antibióticos, reservando aquéllos de más amplio espectro y más innovadores para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes. Dentro de estas medidas se encuentran los Programas de Optimización de uso de los Antimicrobianos (PROA), enfocados en mejorar los resultados clínicos de los pacientes minimizando los efectos secundarios, reduciendo la aparición de resistencias y garantizando la utilización de tratamientos coste-efectivos⁵.

En los últimos años se han desarrollado algunos antibióticos de amplio espectro o con características innovadoras: ceftolozano/tazobactam (C/T), ceftazidima/avibactam (C/A), ceftarolina (CTR) y dalbavancina (DBV).

C/T y C/A son combinaciones de cefalosporina e inhibidor de beta-lactamasa. Tazobactam es capaz de inhibir numerosas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) de clase molecular A, incluyendo las enzimas CTX-M, SHV y TEM⁶, siendo una alternativa importante ante la sospecha de infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs o cepas multirresistentes. Avibactam tiene la capacidad de inhibir las beta-lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo BLEE, carbapenemasas KPC y OXA-48 y cefalosporinas de clase C (AmpC)⁷. Ambos constituyen una opción terapéutica importante para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas multirresistentes, especialmente *Pseudomonas* multirresistente, y para pacientes con limitadas opciones terapéuticas. Están indicados para el tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario (incluyendo pielonefritis) y neumonía intrahospitalaria (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica). Adicionalmente, C/A está indicada para bacteriemia asociada a cualquiera de las anteriores, así como para el tratamiento de infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas⁸⁻¹².

CTR es una cefalosporina de quinta generación de amplio espectro, activa frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM). Ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos de la piel y de la neumonía adquirida en la comunidad¹³⁻¹⁷, constituyendo una buena alternativa en infecciones con alta sospecha de SARM.

Por último, DBV es un antibiótico lipoglicopeptídico activo frente a bacterias Gram-positivas indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel, y presenta la ventaja de poder ser

administrada en dosis única o en dos dosis con una semana de separación entre ambas gracias a su larga semivida^{18,19}.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilización en la práctica clínica de estos cuatro antibióticos innovadores (C/T, C/A, CTR y DBV), revisando la indicación a tratar y su efectividad clínica.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Se estudiaron las condiciones de uso en la práctica clínica y los resultados en efectividad de los antibióticos C/T, C/A, CTR y DBV.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de C/T, C/A, CTR o DBV en el periodo de tiempo comprendido entre julio de 2018 y junio de 2019, ambos incluidos. Este estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos de nuestro hospital a fecha de 13 de enero de 2020.

Para evaluar las condiciones de utilización de dichos antibióticos se recogieron las siguientes variables: datos demográficos, tipo de infección, aislamiento de patógenos en cultivos microbiológicos, antibiograma, terapia antibiótica previa y concomitante, duración del tratamiento y efectividad clínica. Los datos se obtuvieron a través del programa de farmacia (Farmatools®), así como de prescripción e historia clínica (Selene®) y del módulo de resultados microbiológicos (Servolab®).

Se realizó un análisis descriptivo expresando las variables categóricas como frecuencia y porcentaje, y las continuas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Definiciones

Para los grupos C/T, C/A y CTR se evaluó la efectividad del tratamiento antimicrobiano en tres periodos de seguimiento: seguimiento precoz (a los 3-5 días del inicio de la terapia), seguimiento a los 14 días de la última dosis de antibiótico y seguimiento tardío a los 30 días del fin de tratamiento para determinar mortalidad.

No se evaluó la efectividad precoz ni a los 14 días en los pacientes tratados con DBV por su elevada semivida y por ser administrada cada 1-2 semanas. La efectividad clínica en este grupo de pacientes se evaluó a los 30 días de la finalización del tratamiento.

Se ha definido efectividad o curación clínica como aquella situación en que se resuelven por completo los síntomas y signos de la enfermedad, o que mejoran de manera notable sin la necesidad de tratamiento antimicrobiano adicional. Se ha determinado el escenario de fracaso clínico cuando los síntomas o signos de la enfermedad se mantienen durante el periodo de seguimiento, cuando se requiere la utilización de otro antimicrobiano o cuando se produce la muerte del paciente por cualquier causa.

RESULTADOS

Tras el periodo mencionado de 12 meses se han recogido datos de un total de 51 pacientes, con la siguiente distribución: 16 tratados con C/T (31,4%), 12 con C/A (23,5%), 15 con CTR (29,4%) y 8 con DBV (15,7%).

El rango de edad de los pacientes fue de 28 a 85 años (mediana de 63 años, RIC 54,5-69 años). El 62,7% de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes se encontraban ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (56,9%).

Infecciones

Veintiún pacientes (41,2%) recibieron el antibiótico en estudio para tratar una neumonía. Dentro de los grupos C/T, C/A y CTR esta patología fue la mayoritaria, ya que estuvo presente en el 37,5%, 33,3% y 73,3% de los casos, respectivamente. DBV se utilizó con más frecuencia para el tratamiento de endocarditis (50%).

Treinta y cuatro pacientes (66,7%) recibieron la antibioterapia para el tratamiento de una infección indicada en ficha técnica (FT): 75% para C/T, 67% para C/A, 73% para CTR y 37,5% para el grupo DBV. Dentro de los usos fuera de la indicación autorizada destaca el tratamiento de osteomielitis (3 con C/T y 1 con CTR) y endocarditis (4 con DBV, 3 con CTR y 1 con C/A).

De los 51 pacientes, 3 recibieron la antibioterapia en estudio como primera línea de tratamiento (5,9%). Todos los pacientes tratados con C/A y DBV recibieron antimicrobianos en líneas anteriores. El 15,7% de los pacientes (n=8) recibieron el antibiótico en estudio como monoterapia, de los cuales la mitad pertenecen al grupo DBV.

El antibiótico más comúnmente asociado a C/T y a C/A fue linezolid (46,7% y 41,7%, respectivamente). 6 pacientes del grupo CTR recibieron también levofloxacino (46,2%). La mitad de los pacientes con antibioterapia concomitante a DBV recibieron rifampicina.

La duración del tratamiento con C/T fue de entre 2 y 32 días (mediana 10 días, RIC 4-15 días). Con C/A los pacientes fueron tratados entre 4 y 84 días (mediana 14, RIC 4-9). La duración del tratamiento con CTR fue de 2-38 días (mediana 6, RIC 4-13), y con DBV de 1-266 días (mediana 10,5, RIC 5-14). Un paciente en diálisis recibió un total de 26 dosis de DBV para tratar una endocarditis complicada por *Staphylococcus epidermidis* sobre válvula protésica.

Microorganismos

El 66,7% de los pacientes recibieron el tratamiento para una infección por microorganismos sensibles *in vitro*, como *Pseudomonas aeruginosa* tratada con C/T o *Staphylococcus aureus* con CTR o DBV. La sensibilidad fue confirmada por antibiograma en 8 pacientes (22,9% de los aislamientos). Un paciente con fibrosis quística colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* fue tratado con C/T de manera profiláctica antes de un trasplante pulmonar. En el resto de pacientes los cultivos resultaron negativos (19,6%), se aislaron microorganismos con dudosa sensibilidad o se trataba de infecciones polimicrobianas.

Trece pacientes del grupo C/T (81,2%) lo recibieron para tratar infecciones por bacterias sensibles *in vitro*. De éstos, 11 estaban infectados con *Pseudomonas aeruginosa* (68,7% del grupo C/T). En 2 ocasiones (12,5%), C/T se utilizó para el tratamiento de un microorganismo resistente (*Enterococcus spp.* C/T fue desescalado a un antibiótico de menor espectro en el 33% de los casos, gracias a los resultados de los antibiogramas o a la mejoría clínica de los pacientes).

C/A se utilizó en 5 pacientes para tratar microorganismos sensibles (41,7% del grupo). La infección por *Klebsiella pneumoniae* fue la más frecuente (n=3, 25% del grupo C/A). En 2 pacientes (16,7%) el patógeno era resistente (*Enterococcus spp.*), mientras que en otros 2 pacientes se produjeron infecciones mixtas. En el 33,3% de los pacientes el tratamiento con C/A pudo desescalarse a antibióticos de menor espectro.

En 7 pacientes del grupo CTR (46,7%) no se aisló ningún microorganismo antes de su inicio. Los 8 patógenos que sí se aislaron eran sensibles. Seis personas sufrían una infección por *Staphylococcus spp.* (40% del grupo CTR), tratándose en 2 de los casos de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM).

En todos los pacientes del grupo DBV se habían aislado microorganismos sensibles. El patógeno más habitual fue *Enterococcus spp.* (62,5%). En 6 pacientes (75%) se utilizó DBV para dar altas precoces con respecto a una terapia antimicrobiana intravenosa convencional.

En la tabla 1 se recogen, según los grupos de tratamiento, las infecciones a tratar y los microorganismos causantes.

Efectividad clínica

La efectividad a los 30 días en el grupo DBV la experimentaron 6 de los 8 pacientes (75%). Para el resto de antimicrobianos, el tratamiento fue efectivo de manera precoz en 28 de los 43 pacientes (65,1%). A los 14 días, 22 pacientes experimentaron curación clínica (51,2%) y 13 pacientes fallcieron a los 30 días de finalizar el tratamiento (30,2%).

El desglose por grupos se muestra en la figura 1.

El resultado de efectividad precoz en los pacientes con microorganismos sensibles fue del 66,7%. En aquéllos sin aislamiento previo fue del 60%, mientras que en los que se aislaron microorganismos resistentes *in vitro* se resolvió la infección en el 50%.

En cuanto a la mortalidad a los 30 días, fue menor en los pacientes con cultivo sensible (25,9%) que en los pacientes con cultivo negativo (30%), y que en los pacientes con cultivos resistentes (75%).

El desglose según aislamiento microbiológico y grupos de tratamiento se recoge en la figura 2.

DISCUSIÓN

Las indicaciones que figuran en la ficha técnica de muchos antibióticos no reflejan sus condiciones de uso habituales, debido probablemente a que la actualización de los documentos regulatorios es más lenta que las necesidades terapéuticas reales. En nuestro estudio, en un tercio de los casos se utilizaron los fármacos para tratar infecciones no autorizadas según ficha técnica. Los usos fuera de indicación más frecuentes fueron el tratamiento de osteomielitis con C/T (el 18% de los casos) y las endocarditis tratadas con CTR y DBV, que han supuesto el 20% y el 50% de los casos, respectivamente.

C/T es un buen agente para el tratamiento de infecciones por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes, al igual que colistina y aminoglucósidos²⁰. En nuestro estudio ha sido utilizado mayoritariamente para tratar dicho patógeno (68,7%), al igual que en otros estudios publicados en vida real, donde se utilizó para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el 88,8% de los pacientes²¹.

Los datos de efectividad reportados en el presente estudio (68,7% de efectividad precoz y 50,0% a los 14 días) se asemejan a los datos publicados en estudios multicéntricos con características similares. En un estudio francés, publicado por Castan *et al.*, se objetiva una ratio de curación del 61,1%²¹, mientras que, en otro trabajo, en que se evalúa la efectividad de C/T para tratar *Pseudomonas aeruginosa* en indicaciones fuera de ficha técnica, la curación alcanza el 76,2%²².

Tabla 1. Tipos de infecciones y microorganismos causantes según los grupos de tratamiento

	Total n (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus ssp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	Cultivo negativo
Ceftolozano/Tazobactam	16 (100)	11 (68,7%)	2 (12,5%)			2 (12,5%)**	
Neumonía	6 (37,5)	6					
Intraabdominal ^a	5 (31,2)	2				2**	
Osteomielitis*	3 (18,7)	3					
Bacteriemia*	1 (6,2)		1				
Tracto urinario	1 (6,2)		1				
Ceftazidima/Avibactam	12 (100)	1 (8,3%)	3 (25%)			2 (16,7%)**	3 (25%)
Neumonía	4 (33,3)	1				1**	2
Tracto urinario ^b	3 (25)		2				
Bacteriemia ^c	1 (8,3)						
Endocarditis*	1 (8,3)						1
Piel y tejidos blandos*	1 (8,3)		1				
Intraabdominal ^d	1 (8,3)						
Mediastinitis*	1 (8,3)					1**	
Ceftarolina	15 (100)			6 (40%)	2 (13,3%)		7 (46,7%)
Neumonía	11 (73,3)			2	2		7
Endocarditis*	3 (20)			3			
Osteomielitis*	1 (6,7)			1			
Dalbavancina	8 (100)			2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	
Endocarditis*	4 (50)			1	1	2	
Piel y tejidos blandos	3 (37,5)			1		2	
Intraabdominal*	1 (12,5)					1	

^a: 1 infección intraabdominal mixta: *E. cloacae* (sensible a C/T) + *Raoultella ornithinolytica*; ^b: 1 infección del tracto urinario mixta: *K. pneumoniae* + *E. faecalis* + *E. faecium*; ^c: 1 bacteriemia asociada a catéter por *E. cloacae* (sensible a C/A); ^d: 1 infección intraabdominal mixta: *K. variicola* + *E. faecium* + *Bacteroides spp.*; *: indicación fuera de ficha técnica; **: microorganismo cuya resistencia *in vitro* ha sido demostrada.

C/A es un fármaco con efectividad demostrada frente a patógenos resistentes a carbapenems y a otros betalactámicos²³, siendo por ello una buena alternativa terapéutica en los pacientes con pocas opciones de tratamiento. En nuestro caso se ha utilizado de forma empírica en un 67%, si bien todos los pacientes habían recibido un tratamiento antibiótico previo y se pudo desescalar a un antibiótico de menor espectro en un tercio de los casos.

Los resultados de nuestro estudio (58,3% de efectividad precoz y 41,7% a los 14 días, con mortalidad del 33,3%) son comparables a la mayoría de publicaciones en vida real, en los que la ratio de efectividad clínica varía entre el 45% y el 100% y la mortalidad a los 30 días entre el 0% y 63%²⁴.

En nuestro trabajo el tratamiento de infecciones con implicación de *Enterococcus spp.* no ha resultado efectivo.

Este hecho puede explicarse por la resistencia *in vitro* a C/T y C/A, o bien por la complejidad de los pacientes.

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos más comúnmente aislados, y causa infecciones tanto en el medio hospitalario como comunitario²⁵. Resulta de gran importancia reservar antibióticos eficaces para tratar infecciones por este microorganismo. CTR ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de infecciones por SARM, incluso de aquellas cepas resistentes a vancomicina, daptomicina o linezolid²⁶. En nuestro estudio, para tratar infecciones por bacterias Gram-positivas (generalmente *Staphylococcus spp.*), el 71% de los pacientes recibieron CTR después de vancomicina, daptomicina o linezolid. En un 13% de los casos totales la cepa aislada fue un estafilococo sensible a meticilina (SASM), justificado por la inefectividad de otros antibióticos dirigidos.

Figura 1. Porcentaje de eficacia precoz, curación clínica y mortalidad según los grupos de tratamiento

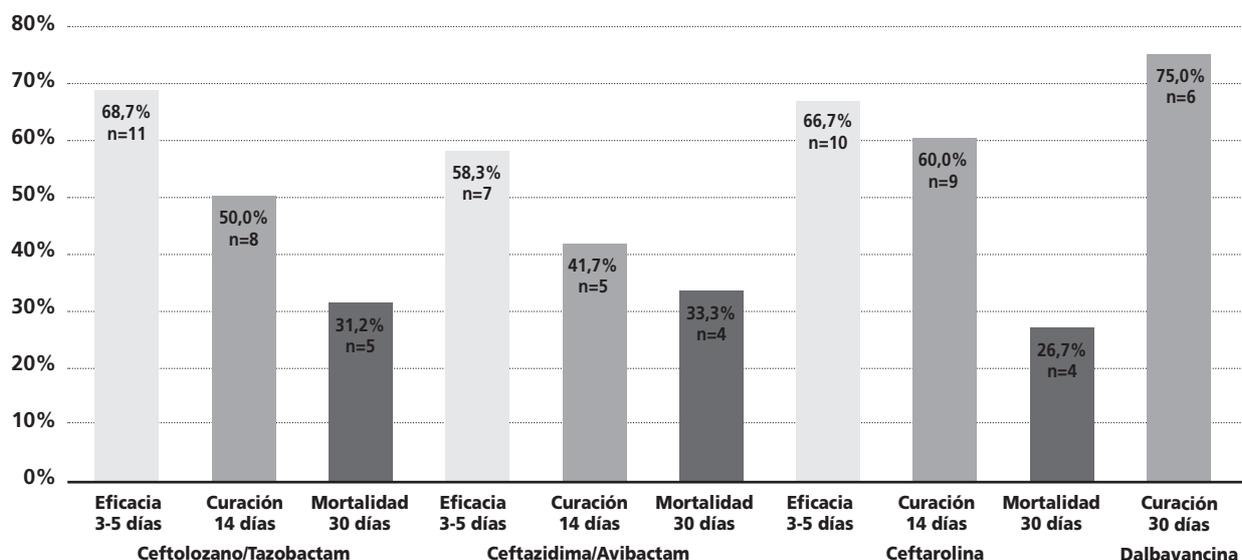
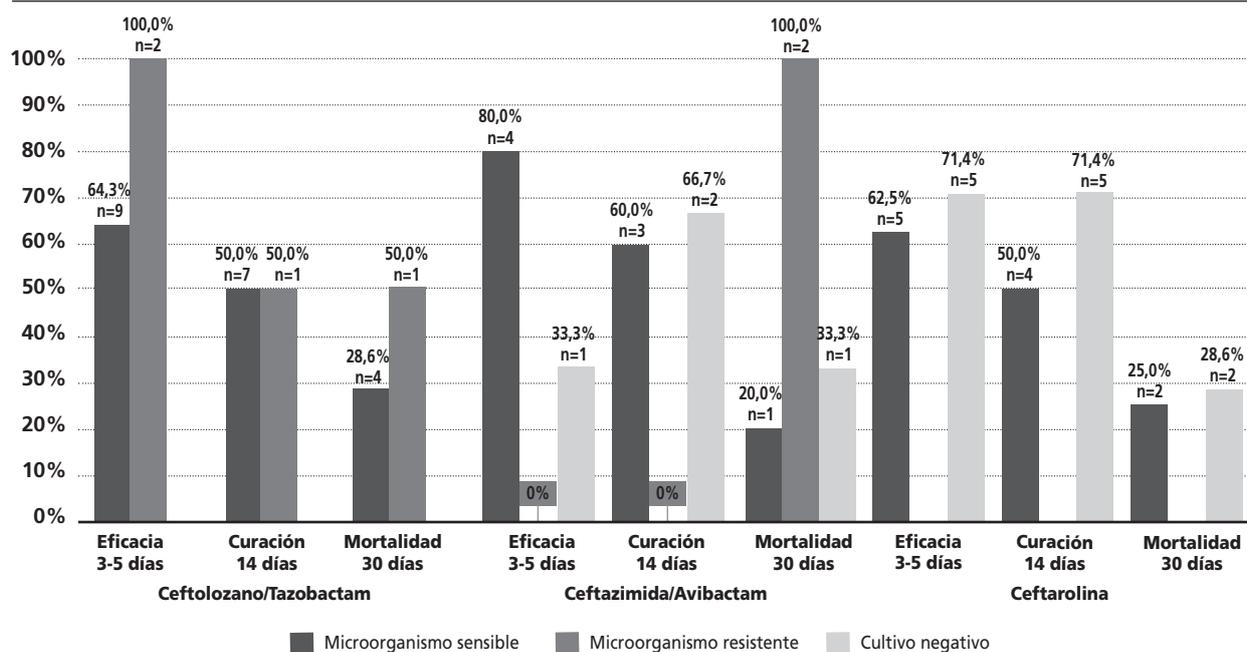


Figura 2. Porcentaje de eficacia precoz, curación clínica y mortalidad según los grupos de tratamiento y el aislamiento microbiológico previo



En nuestro estudio se presenta una efectividad precoz del 66,7%, y del 60,0% a los 14 días. En una revisión sistemática en que se evalúa CTR para el tratamiento de neumonía, infección mayoritaria en nuestro trabajo, se publica una efectividad del 81,2%²⁷. En una revisión del uso de CTR fuera de la indicación aprobada, la efectividad clínica se sitúa en el 77%²⁸.

En cuanto al uso de DBV, se confirma como una buena alternativa para el tratamiento de bacterias Gram-positivas, sobre todo en casos en que pueda reducirse la estancia hospitalaria. En nuestro estudio, DBV se utilizó en todos los casos para tratar infecciones por patógenos sensibles, y todos los pacientes habían recibido antimicrobianos previamente.

En el 75% de los casos los pacientes fueron dados de alta tras el tratamiento y objetivaron curación clínica. Los

resultados son comparables a estudios en vida real en nuestro entorno, donde se publica una efectividad del 84,1%²⁹, y a revisiones sistemáticas de su utilización fuera de indicación, en que se reporta un 81,1% de efectividad en endocarditis³⁰, infección mayoritaria en nuestro trabajo.

Debemos destacar la importante limitación de este estudio unicéntrico con un número reducido de casos incluidos. Asimismo, el análisis retrospectivo puede motivar la pérdida de datos relevantes. No se ha tenido en cuenta el patrón de resistencias en nuestro centro, lo que puede ser relevante en cuanto al tratamiento empírico, ni tampoco la existencia de variables relacionadas con el pronóstico, no incluidas en el análisis. Se tiene en cuenta también la limitación que supone comparar estudios con diferentes metodologías.

En este estudio se muestra la utilización en vida real de cuatro antibióticos innovadores. Según los datos observados, se detecta la gran importancia de fomentar un uso adecuado de dichos antibióticos, ya sea como tratamientos dirigidos o de manera empírica en casos de alto riesgo de infecciones resistentes, priorizando en este escenario la desescalada cuando sea posible. Por ello, es esencial la implantación de equipos multidisciplinares PROA, que fomenten el buen uso de estos tratamientos, para garantizar la disponibilidad de medicamentos eficaces y la disminución de la aparición de resistencias.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Centro de prensa. Notas descriptivas. [Publicado 31 jul 2020]. [Consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos#:~:text=La%20resistencia%20a%20los%20antibi%C3%B3ticos%20se%20produce%20cuando%20las%20bacterias,vuelven%20resistentes%20a%20los%20antibi%C3%B3ticos>.
- Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis*. 2015 Sep;38:32-5. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.014.
- Jim O'Neill. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the Health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill. 2014.
- Palacios-Baena ZR, Giannela M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):228-235. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.016.
- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al; GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012 Jan-Feb;36(1):33.e1-30. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001.
- Zerbaxa®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT_1151032001.html.
- Zavicefta®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html.
- Kollef MH, Nováková M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):1299-1311. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30403-7.
- Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clA). *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097.
- Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1949-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0.
- Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 1;62(11):1380-1389. doi: 10.1093/cid/ciw133.
- Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):754-762. doi: 10.1093/cid/ciw378.
- Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65 Suppl 4:iv41-51. doi: 10.1093/jac/dkq254.
- Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Nov;65 Suppl 4:iv53-iv65. doi: 10.1093/jac/dkq255.
- File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al; FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66 Suppl 3:iii19-32. doi: 10.1093/jac/dkr096.
- Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al; FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66 Suppl 3:iii33-44. doi: 10.1093/jac/dkr097.
- Zinforo®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12785001/FT_12785001.html.
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2169-79. doi: 10.1056/NEJMoa1310480.
- Xydalba®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Consultado 17 Nov 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114986001/FT_114986001.html.
- García-Fernández S, García-Castillo M, Bou G, Calvo J, Cercenado E, Delgado M, et al; SUPERIOR Study Group. Activity of ceftolozane/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteriales isolates recovered from intensive care unit patients in Spain: The SUPERIOR multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 May;53(5):682-688. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.004.
- Castan B, Akrich B, Levy-Bachelot L, Amode A, Berthelot A, Mackosso C, et al. Real-world evaluation of ceftolozane/tazobactam therapy and clinical outcomes in France. *Infect Dis Now*. 2021 Sep;51(6):532-539. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.003.
- Maraolo AE, Mazzitelli M, Treccarichi EM, Buonomo AR, Torti C, Gentile I. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat Pseudomonas aeruginosa infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105891. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105891.
- Castanheira M, Mills JC, Costello SE, Jones RN, Sader HS. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3509-17. doi: 10.1128/AAC.00163-15.
- Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):1989-2034. doi: 10.1007/s40121-021-00507-6.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):616-87. doi: 10.1128/CMR.00081-09.
- Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against staphylococci with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from U.S. hospitals, 2008 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jul;57(7):3178-81. doi: 10.1128/AAC.00484-13.
- Sotgiu G, Aliberti S, Gramegna A, Mantero M, Di Pasquale M, Trogu F, et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018 Oct 23;19(1):205. doi: 10.1186/s12931-018-0905-x.
- Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D, et al. Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Nov;54(5):562-571. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.025.
- Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al; DALBUSE Study Group (Dalbavancin: Estudio de su uso clínico en España). Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr;51(4):571-577. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.008.
- Gatti M, Andreoni M, Pea F, Viale P. Real-World Use of Dalbavancin in the Era of Empowerment of Outpatient Antimicrobial Treatment: A Careful Appraisal Beyond Approved Indications Focusing on Unmet Clinical Needs. *Drug Des Devel Ther*. 2021 Aug 3;15:3349-3378. doi: 10.2147/DDDT.5313756.



Análisis de un algoritmo de riesgo de errores de medicación: una experiencia portuguesa

FORRESTER QUESADA M, FAUSTINO SANTOS JI, GONÇALVES APERTA JM

Hospital Sousa Martins. Guarda (Portugal)

Fecha de recepción: 07/01/2022 - Fecha de aceptación: 24/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400010>

RESUMEN

Los errores de medicación son cada vez más comunes lo cual pone en peligro la salud de los pacientes, de ahí la importancia de prevenirlos y controlarlos. El concepto de crear una herramienta de decisión clínica que permita gestionar mejor estos eventos no es nuevo. Utilizando una experiencia danesa, decidimos aplicar el algoritmo de MERIS (Medication Risk Score) en un servicio de accidente cerebrovascular de un hospital portugués con el fin de probar su aplicabilidad, determinar volumen de pacientes de riesgo y comprobar cual variable del algoritmo se correlaciona más con paciente de riesgo. Con una muestra de 65 pacientes con sus respectivos reportes MERIS se determinó que durante dos meses más de la mitad de los pacientes admitidos eran de alto riesgo para errores en

su medicación. Se seleccionó la prueba de correlación de Spearman para determinar cuál de todas las variables de MERIS estaba más relacionada a un puntaje alto. Encontramos correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas entre el puntaje de Meris y: función renal reducida, número de fármacos con bajo riesgo de daño, número de fármacos con alto riesgo de daño, número de fármacos, número de fármacos con riesgo medio de daño y número de fármacos con riesgo de interacción bajo a medio, siendo estos últimos tres los más significativos. No hubo una correlación estadísticamente significativa entre el puntaje MERIS y el número de fármacos con alto riesgo de interacción. Finalmente, modificamos la lista de medicamentos propuesta por los autores anteriores adaptada a nuestro hospital.

Palabras clave: **Errores de medicación, efectos adversos, reconciliación de medicamentos, combinación de farmacoterapia, polifarmacia, gestión de medicamentos.**

Analysis of a medication error risk algorithm: a portuguese experience

SUMMARY

Medication errors are gradually more common, risking patients health, hence the importance of preventing and controlling them. The concept of creating a clinical decision tool to better manage these events is not new. Using a Danish experience, we applied the MERIS (Medication Risk Score) algorithm in a stroke unit of a Portuguese hospital in order to test its applicability, determine the volume of patients at

risk and check which variable of the algorithm correlates more with patient risk. Using a sample of 65 patients with their respective MERIS reports, we determined that for two months more than half of the admitted patients were at high risk of errors in their medication. The Spearman correlation test was selected to determine which MERIS variable was most related to a high score. We found strong and statistically significant positive correlations

between the Meris score and: reduced kidney function, number of drugs with low risk of damage, number of drugs with high risk of damage, number of drugs, number of drugs with medium risk of damage and number of drugs with low to medium risk of interaction, the latter three being the most significant. There was no statistically significant correlation between the MERIS score and the number of drugs with a high risk of interaction. Finally, we modify the list of medications proposed by the previous authors adapted to our hospital.

Key words: **Medication errors, adverse effects, medication reconciliation, drug therapy combination, polypharmacy, medication therapy management.**

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son sumamente importantes para la salud pública y con una población en constante envejecimiento, su uso ha aumentado substancialmente. En consecuencia, los errores de medicación han aumentado y se han convertido en un riesgo creciente para los sistemas de salud a nivel mundial. Un error de medicación se puede definir como errores durante los procesos de prescripción, transcripción, dispensación, administración y/o monitoreo de medicamentos que producen o pueden conducir a un uso inapropiado de medicamentos o daños al paciente mientras estos están bajo el control de profesionales de la salud, pacientes o consumidores^{1,2}.

Los errores de medicación más frecuentes pueden ser fallas en la escogencia del tipo de fármaco, dosis, frecuencia, vía de administración y/o paciente. Se encuentran entre los errores más comunes que amenazan la salud de los pacientes, de ahí la importancia de prevenirlos y controlarlos. Si bien se cree que solo un pequeño porcentaje de los errores de medicación son fatales, las muertes han aumentado por lo que diversos estudios han demostrado que más de la mitad de todos los eventos adversos (EA) graves (que son respuestas nocivas y no deseadas a la medicación) se pueden prevenir^{3,4}.

Las revisiones de medicamentos tienen como objetivo evitar los errores de medicación mejorando la calidad, la seguridad y el uso adecuado de los medicamentos. El potencial de estas revisiones se ha analizado mediante varios estudios que demostraron efectos positivos en problemas relacionados con fármacos, prescripción inadecuada y contactos con los servicios de urgencias. En consecuencia, algunos pacientes podrían beneficiarse más de este tipo de actividades que otros, lo que plantea la incógnita de qué tipo de enfoque es el más adecuado para identificar a los pacientes con alto riesgo de EA por fármacos⁵.

La idea de crear una herramienta, algoritmo o protocolo de decisión clínica para detectar mejor a los pacientes con

eventos adversos a medicamentos no es nueva. En una revisión de 2012 sobre la detección de EA utilizando marcadores en los programas informáticos, los autores encontraron diversos protocolos de detección con una gran variación en la sensibilidad y especificidad, lo que dificulta obtener conclusiones sobre la eficacia en la detección electrónica de EA⁶.

En cuanto a la creación de algoritmos, Saedder *et al.*, afirman que la construcción de dicha herramienta puede realizarse mediante una investigación básica o una revisión de la literatura. Ambos métodos deben incluir ítems que, a través de la observación empírica, sean características propias del grupo de personas estudiadas y una vez determinado esto construir la escala. El algoritmo MERIS es una puntuación de riesgo de medicación simple destinada a identificar los pacientes que tienen un mayor riesgo de errores de medicación utilizando variables relacionadas con el fármaco y el paciente⁵.

Con una metodología secuencial de cinco pasos (búsqueda bibliográfica, proceso Delphi, construcción del algoritmo, calibración del algoritmo, estudio piloto prospectivo), Saedder *et al.*, desarrollaron, validaron y probaron la puntuación MERIS (Medication Risk Score) en un entorno clínico prospectivo. Las puntuaciones se ponderaron y se resumieron en un puntaje final con pacientes clasificados de bajo riesgo si la puntuación es <14 y pacientes de alto riesgo si la puntuación es >14. Su objetivo era medir la viabilidad y la relevancia clínica de las revisiones farmacoterapéuticas en pacientes marcados como de alto riesgo según MERIS. El estudio concluyó que esta herramienta cumplió con los objetivos propuestos^{5,6}.

Las variables incluidas en la puntuación final del MERIS para categorizar a los pacientes de riesgo se muestran en la tabla 1.

Objetivos de nuestro estudio

- Probar el algoritmo MERIS y su aplicabilidad en nuestra rutina farmacéutica diaria en la Unidad de Accidente Cerebrovascular del Hospital Sousa Martins en Guarda, Portugal.

Tabla 1. Puntaje de riesgo MERIS según función renal, cantidad de fármacos, riesgo de daño e interacción de medicamentos individuales

Factor de riesgo	Intervalos	Puntaje	Cantidad máxima de fármacos permitidos
Función renal deteriorada	eGFR>60	0	
	60>eGFR>30	5	
	30>eGFR	10,6	
Cantidad de fármacos	0-5	0	
	6-11	5	
	>12	10,6	
Cantidad de fármacos con	Riesgo de daño bajo	0,25	3
	Medio de daño intermedio	0,5	8
	Riesgo de daño alto	1	7
	Riesgo bajo + medio de interacción medicamentosa	0,25	12
	Riesgo <lto de interacción medicamentosa	0,5	2

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

- Registrar las puntuaciones de los pacientes y determinar el porcentaje de pacientes de alto riesgo.

- Determinar mediante un análisis estadístico cuál de las variables del algoritmo MERIS tiene una correlación más significativa con puntuaciones más altas.

MÉTODOS

Entre los meses de enero y febrero de 2019, aplicamos el algoritmo MERIS en la Unidad de Accidente Cerebrovascular (ACV) del Hospital Sousa Martins de Guarda, Portugal. La unidad consta de una sala de 8 camas con un total de 16 pacientes tratados en enero de 2019 y 17 pacientes en febrero de 2019.

Se registró el sexo, la edad y el puntaje MERIS (con su respectiva cuantificación por variable). Además, realizamos un análisis estadístico utilizando el programa SPSS para correlacionar todas las variables del algoritmo MERIS con la puntuación real obtenida. La prueba seleccionada para este fue el análisis de correlación R_0 de Spearman para las variables. La muestra incluyó un total de 65 informes MERIS de los cuales solo 15 tenían la puntuación sin ningún otro dato de las variables del algoritmo.

Además, analizamos la primera lista de fármacos propuesta para el algoritmo MERIS y encontramos varios fármacos en stock y de uso en nuestro hospital que no estaban incluidos en el estudio³.

RESULTADOS

En este estudio se analizaron un total de 50 informes MERIS correctamente completados. En la tabla 2 se muestran los datos ordenados en porcentajes para cada variable del algoritmo y puntuación obtenida.

En cuanto al análisis estadístico, se realizó una correlación de Spearman para evaluar la relación entre el Puntaje MERIS y cada una de las variables del algoritmo (función renal reducida, número de fármacos, fármacos con bajo riesgo de daño, fármacos con riesgo medio de daño, medicamentos con alto riesgo de daño, medicamentos con riesgo

Tabla 2. Resultados de la aplicación del algoritmo MERIS en una Unidad de Cuidado de Accidentes Cerebrovasculares

Factor de riesgo	Variables		Porcentajes (%)
Funcion renal deteriorada	eGFR>60		56,87
	60>eGFR>30		36,00
	30>eGFR		7,15
Cantidad de fármacos	0-5		0
	6-11		61,88
	>12		38,12
Cantidad de fármacos con	Riesgo bajo de daño	0	10,64
		1	53,78
		2	33,29
		3	2,30
	Riesgo medio de daño	0	0
		1	0
		2	2,07
		3	5,40
		4	13,52
		5	15,37
		6	22,42
		7	13,00
	Riesgo alto de daño	0	28,22
		1	10,89
		2	34,46
		3	34,00
		4	17,70
		5	2,94
		6	0,00
		7	0,00
	Riesgo bajo + medio de interacción medicamentosa	0	0,00
		1	0,00
		2	0,00
		3	0,95
		4	1,12
		5	8,75
		6	12,21
		7	10,50
		8	8,95
		9	13,41
		10	11,54
		11	5,16
	Riesgo alto de interacción medicamentosa	12	27,41
		0	89,52
		1	8,40
	Puntaje MERIS	2	2,07
		Pacientes de alto riesgo	63,47
		Pacientes de bajo riesgo	36,53

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

de interacción bajo a medio y medicamento con alto riesgo de interacción). Las evaluaciones preliminares para el análisis de correlación mostraron que todas las variables comparadas con la puntuación de MERIS presentan relaciones de tipo monótonicas, según se evaluó mediante la inspección visual de los diagramas de dispersión que se muestran en los Anexos I al VII.

La tabla 3 muestra correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas entre el puntaje de Meris y: función renal reducida, $r_s(763) = 0,534$, $p < 0,0005$; número de fármacos, $r_s(763) = 0,788$, $p < 0,0005$; número de fármacos con bajo riesgo de daño, $r_s(763) = 0,438$, $p < 0,0005$; número de fármacos con riesgo medio de daño, $r_s(763) = 0,764$, $p < 0,0005$; número de fármacos con alto riesgo de daño, $r_s(763) = 0,584$, $p < 0,0005$; y número de fármacos con riesgo de interacción bajo a medio, $r_s(763) = 0,833$, $p < 0,0005$.

Además, no hubo una correlación estadísticamente significativa entre el puntaje MERIS y el número de fármacos con alto riesgo de interacción $r_s(763) = -0,002$, $p < 0,951$.

El estudio de Saedder *et al.*, propuso una lista a nivel local de cuarenta medicamentos y/o clases de medicamentos que causaron errores de medicación graves. En la tabla 4 se muestra una lista modificada que se ajusta mejor a la realidad del Hospital Sousa Martins de Guarda³.

DISCUSIÓN

El algoritmo Meris desarrollado por Saedder *et al.*, basado en una exhaustiva revisión sistemática y mediante la opinión de expertos utilizando ponderaciones teóricas (Método Delphi) demostró su aplicabilidad en un entorno clínico agudo. Los factores relacionados a cada fármaco en el algoritmo MERIS se midieron en función de la toxicidad y las posibles interacciones fármaco-fármaco. En consecuencia, un mayor enfoque en los pacientes de alto riesgo podría reducir potencialmente el número y la duración de las hospitalizaciones; las complicaciones; y las condiciones que amenazan la vida y/o causan la muerte⁵.

A partir de nuestra propia experiencia en la Unidad de Atención de Accidentes Cerebrovasculares del Hospital Sousa Martins, encontramos que, de los 50 informes analizados, el 63,47% de la muestra era de alto riesgo, lo que significa que sus puntuaciones eran superiores a 14; más de la mitad de los informes no contaron ningún punto por función renal reducida y todos los pacientes tenían más de 6 fármacos en el momento de la admisión. Nuestro análisis de correlación de Spearman mostró correlaciones fuertes y estadísticamente significativas de la puntuación MERIS para todas las variables del algoritmo, excepto para el número de fármacos con alto riesgo de interacción.

Encontramos que la mayoría de los pacientes tenían entre cinco y doce fármacos con algún nivel de interacción y, contrariamente a nuestra premisa inicial, la función renal reducida y el número de fármacos con alto riesgo de daño no fueron mejor puntuados en este análisis. La correlación más fuerte de este análisis es el número de medicamentos con riesgo de interacción bajo a medio lo que indica un posible efecto sumatorio de los medicamentos que no se consideran potencialmente peligrosos, no obstante, su uso combinado aumenta el riesgo en la salud general del paciente. Adicionalmente, la tercera correlación más fuerte también involucra medicamentos con un daño de riesgo medio lo cual suma al problema en cuestión⁷.

Esto último puede justificar la necesidad de revisiones de medicamentos organizadas por el farmacéutico enfocadas en dosis, duración de la terapia, interacciones medicamentosas, medicamentos inapropiados y duplicación terapéutica. Lo anterior puede llevar a posibles recomendaciones en la terapéutica como: detener, agregar, reducir, aumentar, pausar y/o cambiar el tiempo de administración de un fármaco⁷⁻⁹.

Es con este tipo de iniciativas de gestión de medicamentos centradas en el paciente que los sistemas de salud pueden mejorar la adherencia a los medicamentos por parte del paciente y la gestión de la calidad del uso de medicamentos, aumentando así el valor de los farmacéuticos en un entorno clínico como proveedores de atención médica de alta calidad⁷⁻⁹.

Tabla 3. Análisis de correlación de rango de Spearman de puntaje de Meris

Correlaciones									
		Función renal deteriorada	Cantidad de fármacos	No. de fármacos con riesgo bajo de daño	No. de fármacos con riesgo medio de daño	No. de fármacos con riesgo alto de daño	No. de fármacos con bajo a medio riesgo de interacción medicamentosa	No. de fármacos con alto de interacción medicamentosa	Puntaje MERIS
Puntaje MERIS	Coefficiente de correlación (Rho de Spearman)	0,534**	0,788**	,438**	,764**	,584**	,833**	-0,002	1,000**
	Sig. (2-colas)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,951	
	N	765	765	765	765	765	765	765	976

** : la correlación es significativa al nivel 0,01 (2 colas).

* : la correlación es significativa al nivel 0,05 (2 colas).

En cuanto a la tabla 4, la lista original de fármacos del algoritmo MERIS no incluía algunos medicamentos habituales en nuestro Hospital y la Unidad de Accidentes Cerebrovasculares. Dado que el estudio piloto original se realizó en Dinamarca y los hospitales portugueses tienen sus propios recursos y flujo de trabajo, buscamos incorporar una lista de medicamentos adicionales en función de su nivel de interacción y daño potencial de acuerdo con la investigación en nuestras bases de datos³.

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia con el algoritmo MERIS en el Hospital Sousa Martins de Guarda, Portugal, mostró una gran aplicabilidad en una unidad ACV, con una integración adecuada e intuitiva en el flujo de trabajo diario. Se logró recopilar información de los pacientes y determinar un mayor porcentaje de pacientes con alto riesgo de errores de medicación según el algoritmo.

Además, el análisis de correlación de Spearman determinó fuertes asociaciones entre la puntuación del algoritmo y el número de fármacos con riesgo de interacción bajo a medio, lo que indica que una intervención farmacéutica (como la revisión de medicamentos dirigidas por farmacéuticos) puede ser relevante, significativa y oportuna.

Sería interesante para futuras experiencias en hospitales portugueses, incluido el nuestro, medir la viabilidad de implementar el algoritmo MERIS y las revisiones de medicamentos en pacientes de alto riesgo. De esta manera, ayudar a determinar qué tipo de errores de medicación son los más comunes; qué medicamentos tienen más probabilidades de producir errores de medicación; tipos de recomendaciones dadas después de la revisión; y qué recomendaciones fueron aceptadas por el personal médico.

Finalmente, creemos que los análisis de correlación pueden variar entre las distintas unidades hospitalarias y sus pacientes; permitiendo aplicar esta misma metodología para determinar cuál variable tiene el efecto más significativo en las puntuaciones de riesgo de errores de medicación y posibles revisiones de tratamiento.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Chen Y, Wu X, Huang Z, Lin W, Li Y, Yang J, et al. Evaluation of a medication error monitoring system to reduce the incidence of medication errors in a clinical setting. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2019;15(7):883-8.
- Chen CC, Hsiao FY, Shen LJ, Wu CC. The cost-saving effect and prevention of medication errors by clinical pharmacist intervention in a nephrology unit. *Medicine.* 2017;96(34):1-5.
- Saedder EA, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M. Classification of drugs with different risk profiles. *Dan Med J.* 2015;62(8).
- Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B, Allé M. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse

Tabla 4. Lista de fármacos para posible inclusión en el algoritmo MERIS (adaptado al Hospital Sousa Martins)

Lista de fármacos para inclusión en el algoritmo MERIS	
Acetilcisteína	Levodopa + Carbidopa
Ácido Fólico	Levofloxacina
Amoxicilina / Acido clavulánico	Levotiroxina
Azitromicina	Loperamida
Beta-histina	Memantina
Ceftriaxona	Nitroglicerina
Cefuroxima	Pidolato de Magnesio
Clorambucilo	Piperacilina / Tazobactam
Dinitrato de Isosorbida	Ranitidina
Domperidona	Sacubitril
Epoetina	Salbutamol
Ertapenem	Tamsulosina
Sulfato de Hierro	Vancomicina
Ipratropio	Bisacodilo
Lactulosa	Meropenem

reactions: a systematic literature review. *British Journal of Pharmacology.* 2015; 80(4): 808-817.

5. Krogsgaard Bonnerup D, Lisby M, Eva, Saedder A, Charlotte, Sørensen A, et al. Risk of prescribing errors in acutely admitted patients: a pilot study. *Int J Clin Pharm.* 2016;38:1157-63.

6. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Rungby J, Andersen LV, Bonnerup DK, et al. Detection of Patients at High Risk of Medication Errors: Development and Validation of an Algorithm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(2):143-9.

7. Brulhart MI, Joel, Wermeille P. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:549-57.

8. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, et al. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Education and Counseling.* 2015;98:102-110.

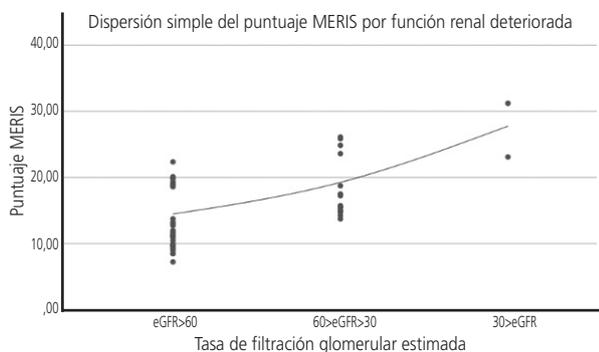
9. Watkins JL, Landgraf A, Barnett CM, Michaud L. Evaluation of pharmacist-provided medication therapy management services in an oncology ambulatory setting. *J Am Pharm Assoc.* 2012;52(2):170.4.



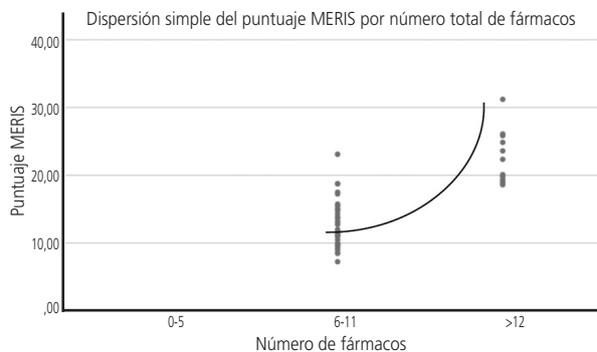
Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

ANEXOS

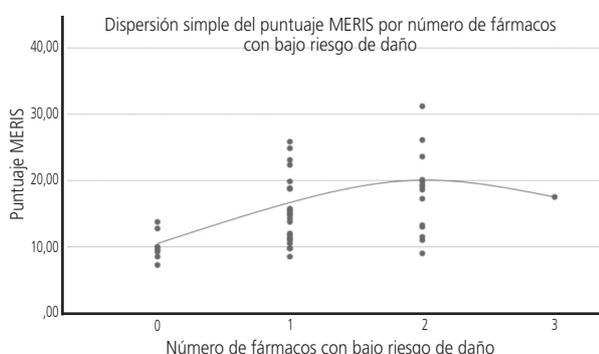
Anexo I. Dispersión simple para el puntaje MERIS y tasa de filtración glomerular estimada



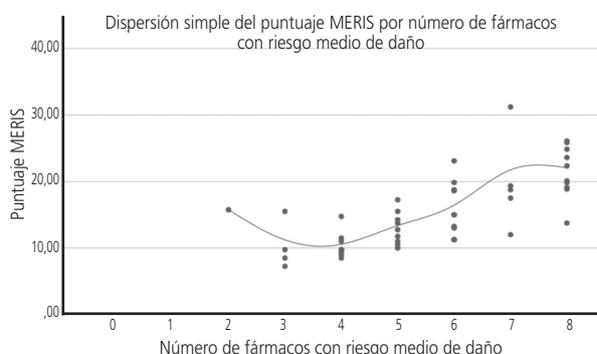
Anexo II. Dispersión simple para el puntaje MERIS y cantidad de medicamentos por informe



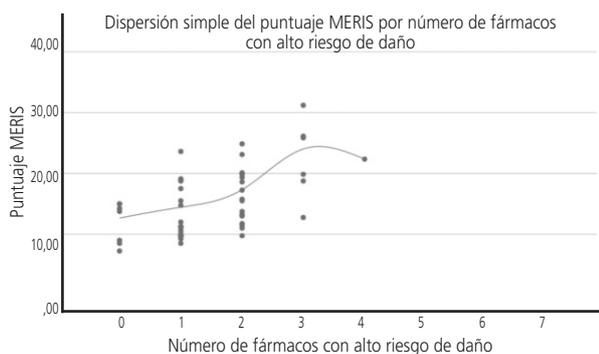
Anexo III. Dispersión simple para el puntaje MERIS y drogas con bajo riesgo de daño



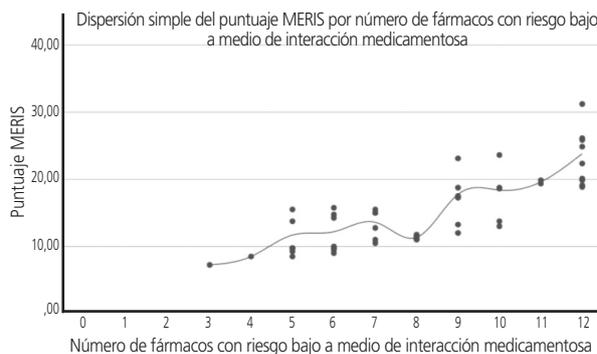
Anexo IV. Dispersión simple para el puntaje MERIS y drogas con riesgo medio de daño



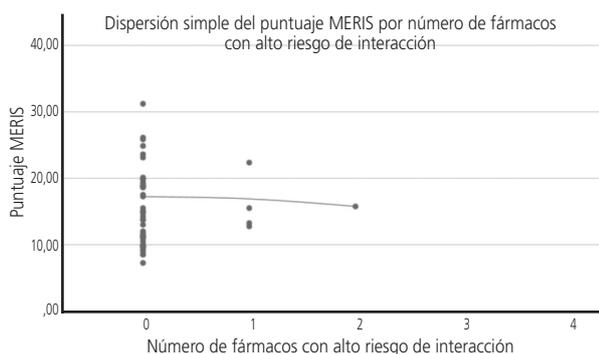
Anexo V. Dispersión simple para el puntaje MERIS y drogas con alto riesgo de daño



Anexo VI. Dispersión simple para el puntaje MERIS y fármacos con riesgo de interacción de bajo/medio



Anexo VII. Dispersión simple para el puntaje MERIS y fármacos con alto riesgo de interacción



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



Protocolo de optimización de uso de medicamentos biológicos en enfermedades inflamatorias inmunomediadas

GIL-SIERRA MD^{1,2}, MORENO-RAMOS C¹, RÍOS-SÁNCHEZ E¹, PEDROSA-MARTÍNEZ M³, ARMARIO-HITA J⁴, CEBALLOS-CAUTO C⁴, GÓMEZ-RODRÍGUEZ F⁵, BORRERO-RUBIO JM¹

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

2 Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)

3 Servicio de Farmacología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (España)

4 Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (España)

5 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Puerto Real. Puerto Real (España)

Fecha de recepción: 22/02/2022 - Fecha de aceptación: 21/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400011>

RESUMEN

Objetivo: La artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante, psoriasis (Ps), artritis psoriásica (APs) están mediadas por factor de necrosis tumoral (TNF). El objetivo es el diseño multidisciplinar de un protocolo personalizado de agentes biológicos en enfermedades reumáticas y dermatológicas.

Métodos: Se seleccionaron pacientes con AR, APs, espondiloartritis y Ps que recibían etanercept o adalimumab durante al menos 6 meses ininterrumpidamente. La monitorización terapéutica consideró criterios bioquímicos y criterios clínicos. Rangos terapéuticos óptimos de adalimumab: 5-8 µg/mL para AR y APs, 3.2-7 µg/mL para Ps y 4.6-12 µg/mL para espondiloartritis. Rangos óptimos de etanercept fueron: 2-3 µg/mL para AR y espondiloartritis, y 2-7 µg/mL para Ps y APs.

Resultados: Se realizaron propuestas de optimización del tratamiento en pacientes con adecuada respuesta clínica y niveles

de fármaco biológico superiores al rango terapéutico óptimo. Si la propuesta de optimización fue aceptada por facultativo, se valoró percepción de la enfermedad del paciente al primer y tercer mes. Los pacientes con niveles plasmáticos de fármaco inferiores al rango terapéutico óptimo, ausencia de anticuerpos anti-fármaco y adecuada respuesta clínica fueron propuestos a optimización de tratamiento mediante discontinuación o espaciamiento de administración. Los pacientes con niveles plasmáticos de fármaco inferiores al rango óptimo y anticuerpos anti-fármaco fueron propuestos a cambio de tratamiento o discontinuación, si se pudiera alcanzar control de enfermedad.

Conclusiones: Este protocolo permite la personalización terapéutica de etanercept y adalimumab para enfermedades inflamatorias inmunomediadas en áreas de dermatología y reumatología. La implantación del protocolo podría mejorar la eficacia, seguridad, conveniencia y eficiencia de etanercept y adalimumab.

Palabras clave: **Etanercept, adalimumab, protocolo, eficiencia, artritis.**

Protocol for optimization of the use of biological drugs in immune-mediated inflammatory diseases

SUMMARY

Objective: Rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, psoriasis (Ps), psoriatic arthritis (PAs) are mediated by tumor necrosis factor (TNF). The objective is the multidisciplinary design of a personalized protocol of biological agents in rheumatic and dermatological diseases.

Methods: Patients with RA, PAs, spondyloarthritis and Ps receiving etanercept or adalimumab for at least 6 months uninterruptedly were selected. Therapeutic monitoring considered biochemical criteria and clinical criteria. Optimal therapeutic ranges of adalimumab were: 5-8

µg/mL for RA and APs, 3.2-7 µg/mL for Ps and 4.6-12 µg/mL for spondyloarthritis. Optimal ranges of etanercept were: 2-3 µg/mL for RA and spondyloarthritis, and 2-7 µg/mL for Ps and APs.

Results: Proposals were elaborated to optimize treatment in patients with adequate clinical response and levels of biological drug higher than the optimal therapeutic range. If the optimization proposal was accepted by the physician, the patient's perception of disease was evaluated at the first and third months. Patients with plasma drug levels below the optimal therapeutic range, absence

of anti-drug antibodies and adequate clinical response were proposed for treatment optimization by discontinuation or spacing of administration. Patients with plasma drug levels below the optimal range and anti-drug antibodies were proposed in exchange for treatment or discontinuation -if disease control could be achieved-

Conclusions: This protocol allows the therapeutic personalization of etanercept and adalimumab for immune-mediated inflammatory diseases in areas of dermatology and rheumatology. Implementation of the protocol could improve the efficacy, safety, convenience and efficiency of etanercept and adalimumab.

Key words: **Etanercept, adalimumab, protocol, efficiency, arthritis.**

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas son patologías originadas por una inflamación crónica sistémica que puede afectar a diversos órganos. Ejemplos de este tipo de enfermedades son la artritis reumatoide, psoriasis o colitis ulcerosa. Debido a la naturaleza inflamatoria, existen pacientes que incluso presentan varios de estos desórdenes a la vez¹.

Parte de las enfermedades como artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante y patologías cutáneas están mediada por moléculas proinflamatorias ligadas a una red controlada por el factor de necrosis tumoral (TNF). Etanercept es un anticuerpo compuesto por el receptor p75 del TNF y la porción Fc de la IgG1 humana, indicado en AR, psoriasis (Ps), artritis psoriásica (APs) y espondiloartritis. Adalimumab es un anticuerpo que se une específicamente al TNF y neutraliza su interacción con los receptores p55 y p75 de la superficie celular³. Ambos son denominados como fármacos anti-TNF por su mecanismo de acción.

El efecto de los medicamentos biológicos anti-TNF puede ser influenciado por diversos factores. Las características propias del paciente, la pauta de administración, el rango terapéutico plasmático y la existencia de anticuerpos pueden ser factores esenciales⁴. Por una parte, la presencia de anticuerpos neutralizantes y niveles bajos de fármaco podrían ser predictores de una escasa eficacia del agente biológico^{5,6}. Por otra parte, unos niveles excesivos de agente biológico podrían contribuir a la aparición de efectos adversos, aumento de inmunogenicidad e incremento de gastos innecesarios en estas terapias^{7,8}.

Existen protocolos de monitorización de fármacos biológicos en enfermedades inflamatorias digestivas que han sido implantados con notables beneficios clínicos⁹. La aplicación de protocolos considerando valores analíticos, el criterio clínico del facultativo y las preferencias de los pacientes puede ser una herramienta considerable para la optimización de los tratamientos. La discontinuación temporal del tratamiento anti-TNF en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas con niveles bajos de fármaco –sin anticuerpos antifármaco– y respuesta clínica adecuada puede reportar también beneficios desde el punto de vista de la conveniencia del paciente.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la implantación de algoritmos de decisión basados en la monitorización de agentes biológicos y respuesta clínica del paciente podría proporcionar mejores resultados de eficacia, seguridad y conveniencia para los pacientes, además de contribuir a la sostenibilidad del sistema nacional de salud como medida de eficiencia. El objetivo de este trabajo es el diseño de un protocolo personalizado de agentes biológicos en enfermedades reumáticas y dermatológicas, basado en la monitorización de niveles plasmáticos y respuesta clínica de los pacientes.

MÉTODOS

Población diana

El protocolo de optimización del uso de medicamentos biológicos fue desarrollado para pacientes con AR, APs, espondiloartritis y Ps que recibían etanercept o adalimumab durante al menos 6 meses de tratamiento de forma ininterrumpida.

Rangos terapéuticos

La monitorización terapéutica desde el punto de vista bioquímico de estos fármacos consideró los niveles plasmáticos y la presencia de anticuerpos anti-fármaco. Se consideraron como rangos terapéuticos de efecto clínico óptimo de adalimumab a 5-8 µg/mL para AR y APs^{10,11}, 3.2-7 µg/mL para Ps^{12,13} y

4.6-12 µg/mL para espondiloartritis¹⁴⁻¹⁶. Los rangos terapéuticos de etanercept considerados como óptimos fueron 2-3 µg/mL para AR y espondiloartritis^{17,18}. Aunque no se dispuso de bibliografía concluyente, se consideró un rango apropiado de etanercept en Ps y APs de 2-7 µg/mL¹⁹⁻²¹.

Solicitud de pruebas bioquímicas y tratamiento de las muestras

Tras consenso con los facultativos de los Servicios de Medicina Interna (SM) y Dermatología (SD), el Servicio de Farmacia (SFarmacia) fue designado para la entrega a los pacientes de solicitudes de pruebas bioquímicas de medidas de niveles plasmáticos de agentes biológicos y sus anticuerpos anti-fármacos. Estas pruebas fueron entregadas en el acto de dispensación de la medicación en el Área de Pacientes Externos de SFarmacia.

Se proporcionó a los pacientes la posibilidad de extracción de sangre en su centro ambulatorio o en el centro hospitalario. La extracción de sangre se llevó a cabo un día antes de la administración de etanercept o adalimumab. En caso de que la administración del agente biológico fuera los lunes, se recomendó al paciente que la toma de la muestra fuera el viernes anterior o la mañana del lunes, posponiendo la administración del fármaco a la tarde de ese mismo día. Las muestras fueron trasladadas al Servicio de Farmacología (SFarmacología) para su análisis. La determinación de los niveles de medicamento biológicos y anticuerpos anti-fármaco se realizó mediante técnica ELISA (acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) con el analizador de inmunología automático Triturus® de Grifols Diagnostic Solutions. Los resultados de niveles plasmáticos de los fármacos y presencia de anticuerpos anti-fármaco fueron remitidos al SFarmacia posteriormente.

Monitorización terapéutica

La monitorización terapéutica se desarrolló teniendo en cuenta criterios bioquímicos y clínicos. A los pacientes que hayan recibido un tratamiento con los agentes biológicos seleccionados de forma continuada durante al menos 6 meses se les extrajo la prueba analítica para medir los niveles plasmáticos de fármaco biológico, y la presencia de anticuerpos anti-fármaco. En el mismo acto de consulta en el que se entregó la solicitud de prueba analítica al paciente, se realizó una entrevista para registrar su estado clínico. Se formularon dos preguntas para valorar la evolución de la enfermedad (con respuestas de “buena”, “regular” y “mala” según apreciación del paciente), y la sospecha de mala respuesta desde el inicio de tratamiento (con respuestas de “Sí” y “No” según valoración del paciente).

Diseño del algoritmo de decisión clínica

Se consultaron protocolos de monitorización terapéutica de medicamentos biológicos que han sido publicados previamente²². Los datos bioquímicos y clínicos fueron usados para la toma de decisiones clínicas. Las propuestas de optimización en pacientes con adecuada respuesta pueden ser de dos tipos: espaciamiento de administración y discontinuación de tratamiento. El intervalo de tiempo mínimo entre dos optimizaciones de tratamiento fue de 6 meses. Las optimizaciones de tratamiento fueron propuestas en pacientes con “buena” evolución de la enfermedad y sin mala respuesta desde el inicio de tratamiento, para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas, formación de anticuerpos anti-fármaco y mejorar la eficiencia. No se realizaron propuestas desde el SFarmacia en

aquellos pacientes que no mostraron respuesta clínica al tratamiento con etanercept o adalimumab, independientemente de los niveles plasmáticos del fármaco. Se solicitó la prueba bioquímica de niveles plasmáticos de fármaco y presencia de anticuerpos anti-fármaco en pacientes que refirieron “regular” o “mala” evolución de la enfermedad (independientemente de la respuesta al inicio de tratamiento) para la detección de inmunogenicidad del paciente al tratamiento recibido y facilitar la decisión facultativa del cambio de terapia. Los cambios de tratamientos que involucran a agentes biológicos siguieron los protocolos de eficiencia establecidos en el centro hospitalario.

Secuencia de optimización

Las optimizaciones de espaciamiento de administración del tratamiento biológico se aplicaron teniendo en cuenta la pauta de partida, que puede ser la pauta estándar o una pauta ya optimizada, y el fármaco biológico. Las pautas estándar recomendadas por ficha técnica para las enfermedades inflamatorias inmunomediadas seleccionadas fueron: etanercept 50 mg cada 7 días y adalimumab 40 mg cada 14 días^{2,3}. Cuando se alcanzó la máxima optimización de espaciamiento de dosis se consensuó la discontinuación de tratamiento con el facultativo. La tabla 1 resume las pautas de optimización que se aplicaron a etanercept y adalimumab en las sucesivas optimizaciones.

Circuito de actuación

Las propuestas de optimización por el SFarmacia fueron comunicadas a los facultativos de los pacientes a través de un formulario en reuniones multidisciplinares de los servicios implicados (figura 1). El formulario contenía datos del paciente (nombre, número de historia clínica y patología), tratamiento (fármaco y pauta), niveles plasmáticos del fármaco y situación con respecto al rango terapéutico óptimo, presencia de anticuerpos anti-fármaco, resultados de la entrevista farmacéutica y propuesta de SFarmacia. Si estas propuestas de optimización fueron aceptadas por los facultativos, el cambio de la pauta de medicamento biológico fue transmitida al paciente en la consulta médica. Tras la conformidad del paciente del cambio de pauta, se valoró al paciente al primer y tercer mes mediante entrevista farmacéutica, de acuerdo al algoritmo de decisión descrito anteriormente. Ante una respuesta clínica adecuada frente a la nueva pauta de optimización, el paciente esperó a la siguiente consulta médica y/o monitorización terapéutica por el SFarmacia para su re-evaluación. Ante una respuesta clínica inadecuada, el paciente se puso en contacto con su médico o el SFarmacia para que facilitara la información al facultativo.

Valoración clínica de los pacientes por los facultativos

Las propuestas de optimización de los agentes biológicos del SFarmacia fueron valoradas por los facultativos tras la consideración de los niveles plasmáticos de etanercept y adalimumab, resultados de la entrevista clínica reportados por el SFarmacia e información obtenida de las consultas médicas de las diferentes especialidades involucradas. Durante las consultas médicas para la valoración de los pacientes se usaron las variables de efectividad de los fármacos empleadas en la práctica clínica habitual del centro, como Psoriasis Area Severity Index (PASI) para Ps²³.

Registro de datos

Se registró en un documento Excel® la información relativa al nombre y número de historia clínica de los pacientes incluidos, tratamiento biológico involucrado, fecha de entrega

de solicitud de prueba analítica y entrevista, resultados de la prueba analítica, cumplimiento del rango óptimo considerado, datos recogidos en entrevista clínica (evolución clínica, sospecha de mala respuesta), propuesta de optimización al facultativo, conformidad del paciente, respuesta clínica a la optimización y el tiempo durante el que se usó la pauta de optimización.

RESULTADOS

La figura 2 muestra un esquema del algoritmo de decisión diseñado para llevar a cabo el proceso de optimización de los tratamientos de agentes biológicos. Se realizaron propuestas de optimización de espaciamiento de administración por parte del SFarmacia en pacientes que presentaron niveles de fármaco biológico superiores al rango terapéutico considerado según la patología y con adecuada respuesta clínica. Si la propuesta de optimización fue aceptada por el facultativo, se llevó a cabo una valoración de la percepción del paciente al mes de la propuesta de optimización (presencial o telemática). Si el paciente refirió empeoramiento de la situación clínica, se re-introdujo la pauta de agente biológico de partida. Si se mantuvo respuesta clínica adecuada tras un mes de la propuesta de optimización, se realizó otra entrevista farmacéutica a los 3 meses desde la optimización del tratamiento para re-evaluación (presencial o telemática). Si los resultados clínicos fueron satisfactorios, se mantuvo la pauta de optimización. Si no se obtuvo adecuada respuesta clínica, se re-introdujo la pauta anterior a la optimización.

Aquellos pacientes que presentaron niveles de medicamento biológico dentro del rango terapéutico establecido como óptimo y adecuada respuesta clínica fueron sometidos a una re-evaluación 6 meses después. Si la situación clínica lo permite, el facultativo puede intentar optimizar el tratamiento mediante espaciamiento de administración del medicamento biológico. Si esta optimización fuera aplicada por el facultativo, se volvieron a realizar entrevistas farmacéuticas al primer y tercer mes tras el cambio a la pauta de optimización del agente biológico. Se mantuvo la pauta de optimización ante respuesta clínica satisfactoria o se re-introdujo la anterior ante empeoramiento clínico.

La presencia de anticuerpos anti-fármaco fue considerada en los pacientes con niveles plasmáticos del fármaco por debajo del rango terapéutico establecido. El SFarmacia propuso optimización de tratamiento mediante discontinuación (o espaciamiento de administración en su defecto) si el paciente presentó niveles plasmáticos de fármaco inferiores al rango terapéutico considerado como óptimo según la patología, ausencia de anticuerpos anti-fármaco y adecuada respuesta clínica. Si la propuesta de optimización fue aceptada por el médico, se volvió a realizar entrevista farmacéutica tras el primer y tercer mes. Se mantuvo la pauta de optimización ante adecuada respuesta clínica o se re-introdujo la pauta de partida ante empeoramiento clínico. Si el paciente mostró niveles plasmáticos de fármaco inferiores al rango terapéutico y se detectaron anticuerpos anti-fármaco, el SFarmacia propuso cambio de tratamiento biológico o discontinuación de tratamiento si el facultativo considera que el paciente pudiera presentar control de la enfermedad sin tratamiento biológico.

Tras 6 meses de la optimización de la terapia, se re-evaluó al paciente mediante nueva prueba bioquímica de niveles plasmáticos de medicamento biológico y entrevista farmacéutica. De esta manera, se reinició el proceso de optimización.

Tabla 1. Pautas de optimización según la pauta estándar y las sucesivas optimizaciones

Fármaco	Pauta estándar	Primera optimización	Segunda optimización	Tercera optimización
Etanercept	50 mg/7 días	50 mg/10 días	50 mg/14 días	Discontinuación
Adalimumab	40 mg/14 días	40 mg/21 días	40 mg/28 días	Discontinuación

Figura 1. Modelo de propuesta de optimización de medicamentos biológicos**MODELO DE PROPUESTA DE OPTIMIZACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS***(Fecha de propuesta)*Estimado *(Nombre de facultativo),*

Desde el Servicio de Farmacia nos ponemos en contacto con usted para realizar una propuesta de optimización de medicamento biológico. El paciente con Número de Historia Clínica recibe actualmente el tratamiento *(Nombre de principio activo y pauta)* para su patología Tras realizar la monitorización terapéutica se han obtenido los siguientes datos:

- Niveles plasmáticos de *(cifra del informe del Servicio de Farmacología)*
- ¿Está dentro del rango del rango terapéutico óptimo? Sí / No
- ¿Existen anticuerpos anti-fármaco? Sí / No
- Evolución clínica en entrevista *(fecha entrevista):* Buena / Regular / Mala
- Sospecha de mala respuesta: Sí / No

Considerando los datos anteriores, se propone un cambio de optimización del tratamiento biológico a la pauta *(pauta de optimización).*

Firmado:

*(Nombre de especialista en farmacia hospitalaria)***DISCUSIÓN**

El diseño de este protocolo supone el primer paso en nuestro centro sobre la formalización del proceso de personalización terapéutica de los agentes biológicos para enfermedades inflamatorias inmunomediadas en las áreas de dermatología y reumatología. Este proyecto presenta un notable carácter multidisciplinar, implicando a los SFarmacia, SFarmacología, SM y SD.

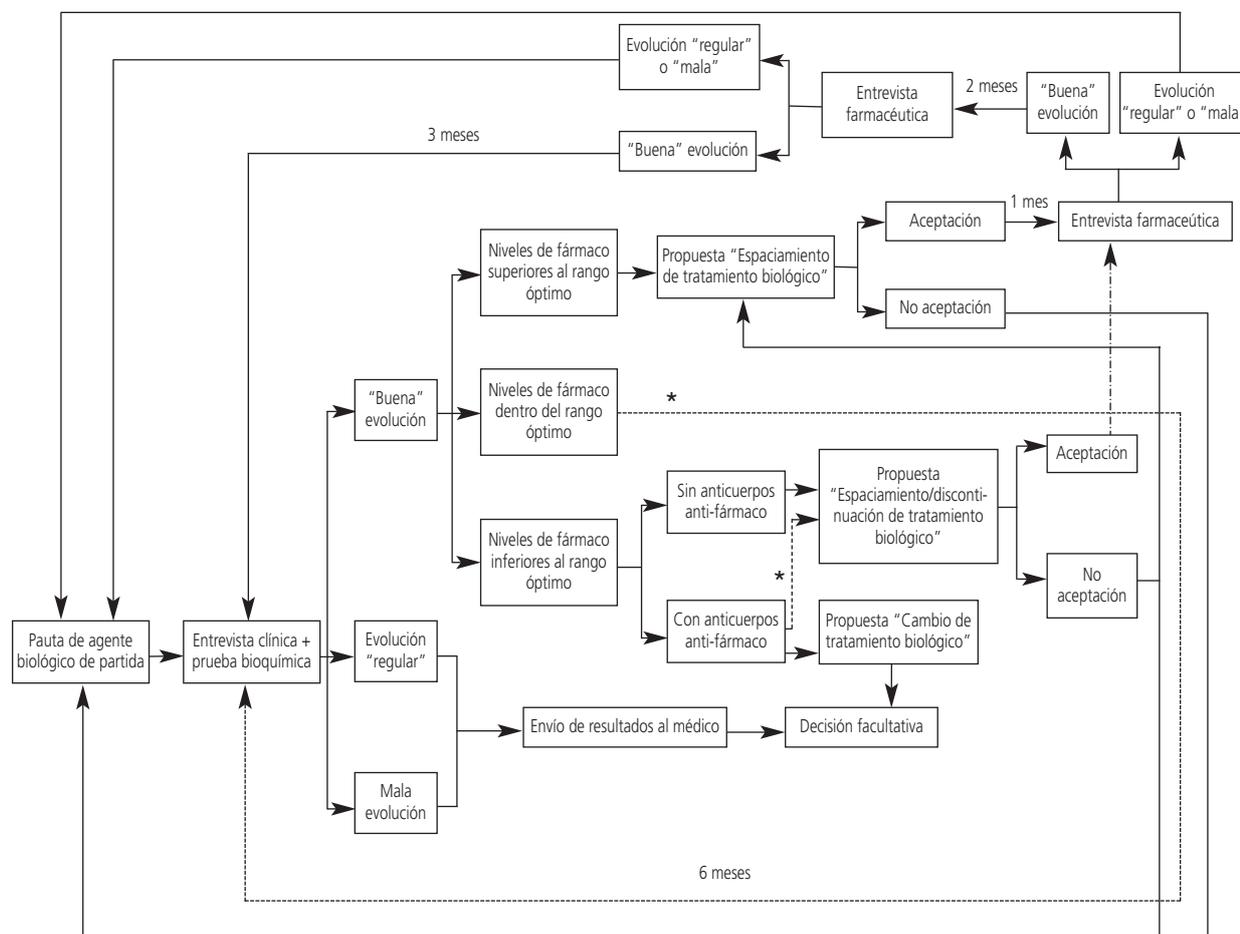
Este tipo de procedimientos permiten al farmacéutico integrarse con el resto de facultativos, y actuar como facilitador de la comunicación entre pacientes y diferentes especialistas. En nuestro algoritmo de decisión, el farmacéutico aparece como nexo en varios puntos ante la dificultad de contacto de los pacientes con sus facultativos. Actualmente, esto podría tener un importante impacto en el seguimiento de los pacientes, ya que la limitación de recursos del sistema sanitario y la dificultad de acceso a los profesionales han sido barreras importantes para los pacientes más dependientes en la crisis sanitaria del COVID-19²⁴. En muchas ocasiones, los pacientes con enfermedades autoinmunes reumatológicas y dermatológicas forman parte de esta población dependiente. La combinación de estrategias como la telemedicina y la protocolización de la monitorización te-

rapéutica de los agentes biológicos podría ser una solución a este problema. En nuestro protocolo se lleva a cabo un seguimiento de las optimizaciones de tratamientos mediante vía telemática en los casos que lo requieran.

Estudios previos han demostrado que los protocolos de personalización de tratamientos biológicos basados en niveles séricos son costo-efectivos²². Además, con esta monitorización también se consigue optimizar la eficacia y seguridad de estas terapias, ya que se podría reducir la aparición de reacciones adversas importantes. Se ha notificado un incremento de enfermedades neoplásicas malignas en pacientes tratados con anticuerpos anti-TNF³. Por otra parte, nuestro protocolo establece los pasos a seguir con dos fármacos en cuatro patologías distintas, demostrando una considerable predisposición al entendimiento entre los diferentes componentes del equipo multidisciplinar. De esta manera, muchos más pacientes podrían beneficiarse de este trabajo.

La relevancia del empoderamiento de los pacientes ha crecido en los últimos años, ya que se ha observado que podría fomentar conceptos tan claves como la adherencia²⁵. Nuestro proyecto no sólo tiene en cuenta los niveles plasmáticos de los fármacos y anticuerpos anti-fármaco en los

Figura 2. Algoritmo de decisión para la optimización de agentes biológicos



*: los facultativos pueden intentar optimizar la administración del tratamiento biológico si la situación clínica lo permite.

pacientes, sino que usa la apreciación subjetiva de los pacientes como cribado de las propuestas de optimización de los agentes biológicos. El SFarmacia sólo realizará propuestas en aquellos pacientes que muestren un estado clínico satisfactorio, que además debe ser valorado posteriormente por el facultativo prescriptor tras cotejarlo con las escalas de valoración habituales de su práctica clínica. De esta manera, sólo se aplicarán las propuestas de optimización de los medicamentos biológicos a aquellos casos en los que tanto pacientes como médicos estén de acuerdo. Finalmente, este protocolo de personalización de tratamientos biológicos en enfermedades inmunomediadas reumatológicas y dermatológicas podría optimizar el uso racional de estos fármacos de forma considerable.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Fu Y, Lee C, Chi C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417-1423. Doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3631.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Benepali® 25 mg. 2016 (acceso 10 de agosto de 2021). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151074001/FT_1151074001.pdf.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Amgevita® 40 mg. 2017 (acceso 10 de agosto de 2021). Disponible en:

- https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161164002/FT_1161164002.pdf.
4. García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Anti-tumor necrosis factor drug therapy: the usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice. *Med Clin (Barc).* 2016;147(9):410-416. Doi: 10.1016/j.medcli.2016.04.002.
5. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(8):1445-52. Doi: 10.1093/rheumatology/ker124.
6. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA.* 2011;305(14):1460-8. Doi: 10.1001/jama.2011.406.
7. Aikawa NE, Freire de Carvalho J, Almeida Silva CA, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):82-9. Doi: 10.1007/s12016-009-8140-3.
8. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1739-45. Doi: 10.1136/ard.2008.092833.
9. Fernandes SR, Bernardo S, Simões C, Gonçalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab drug monitoring is superior to conventional management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(2):263-270. Doi: 10.1093/ibd/izz131.
10. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis.* 74, 513-518 (2015). Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204172.
11. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, van Kuijk AWR, Rispens T,

Wolbink G, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 2178-2182 (2014). Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554.

12. Menting SP, Coussens E, Pouw MF, van den Reek JMPA, Temmerman L, Boonen H, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: a step toward personalized treatment. *JAMA Dermatol.* 151,616-622 (2015). Doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5479.

13. Wilkinson N, Tsakok T, Dand N, Bloem K, Duckworth M, Baudry D, Pushpa-Rajah A, et al. Defining the therapeutic range for adalimumab and predicting response in psoriasis: a multicenter prospective observational cohort study. *J. Invest. Dermatol.* 139,115-123 (2019). Doi: 10.1016/j.jid.2018.07.028.

14. Senabre Gallego JM, Rosas J, Marco-Mingot M, Garcia-Gomez JA, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, et al. Clinical relevance of monitoring serum adalimumab levels in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):841-849. Doi: 10.1007/s00296-019-04288-7.

15. Kneepkens EL, Cheng-Chung Wei J, Nurmohamed MT, Yeo KJ, Chen CY, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Immunogenicity, adalimumab levels and clinical response in ankylosing spondylitis patients during 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):396-401. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204185.

16. Ding X, Zhu R, Wu J, Xue L, Gu M, Miao L. Early Adalimumab and anti-adalimumab antibody levels for prediction of primary nonresponse in ankylosing spondylitis patients. *Clin Transl Sci.* 2020;13(3):547-554. Doi: 10.1111/cts.12738.

17. Kneepkens EL, Krieckaert CL, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1825-9. Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205213.

18. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concen-

trations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):88-91. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200184.

19. Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Paradelo S, Fernández-Torres RM, Iglesias R, et al. Positive correlation between etanercept concentration and the decrease in Psoriasis Area and Severity Index scale value. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1142-8. Doi: 10.1007/s11096-016-0343-0.

20. Manriquez J, Alsina-Gibert M. Determination of adalimumab and etanercept trough levels and drug antibodies in long-term psoriasis treatment: a single-centre cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(1):14-20. Doi: 10.1111/ced.12947.

21. Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):306-13. Doi: 10.1111/bjd.12341.

22. Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJJ, Lems WF, Lafeber FPIG, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):361-8. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204101.

23. Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB, et al. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):355-366. Doi: 10.1111/jdv.15277.

24. Annaswamy TM, Verduzco-Gutierrez M, Frieden L. Telemedicine barriers and challenges for persons with disabilities: COVID-19 and beyond. *Disabil Health J.* 2020;13(4):100973. Doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100973.

25. Náfrádi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186458. Doi: 10.1371/journal.pone.0186458.



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

Protocolo del proyecto de investigación: efectividad y seguridad de galcanezumab en pacientes con migraña. Resultados en práctica clínica habitual

ZAYAS SORIANO M, BERNABÉU MARTÍNEZ MA, BONETE SÁNCHEZ M, HERNÁNDEZ GUIO A, PLANELLES DE CASTRO M, AZNAR SALIENTE T
Hospital Universitario San Juan de Alicante (España)

Fecha de recepción: 15/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400012>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de galcanezumab en práctica real mediante la reducción en el número de migrañas al mes y la reducción en la puntuación del cuestionario de calidad de vida específico de migraña HIT-6, utilizando una variable combinada. Los objetivos secundarios son, establecer correlación entre la disminución en el número de migrañas al mes y el resultado obtenido en el cuestionario HIT-6, evaluar la efectividad de galcanezumab en migraña crónica y migraña episódica, en pacientes con y sin abuso de medicación y en combinación con otros tratamientos preventivos y evaluar la mejoría en la percepción de los pacientes respecto a la intensidad del dolor.

Material y método: Estudio observacional, prospectivo y multidisciplinar, en un hospital de tercer nivel, en pacientes diagnosticados de migraña que inicien tratamiento con galcanezumab en el periodo de un año.

Se incluirán todos los pacientes mayores de edad, con 8 o más días de migraña al mes y tres o más fracasos de tratamientos previos durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica

en el caso de migraña crónica y que hayan recibido al menos una dosis de galcanezumab, según criterios de financiación. Los pacientes deben presentar capacidad funcional para completar correctamente el diario de migrañas y el cuestionario HIT-6.

La variable principal es la efectividad del tratamiento medida como el porcentaje de pacientes con reducción de al menos el 30% en el número de migrañas al mes 3 desde el inicio del tratamiento o reducción de al menos 5 puntos en el cuestionario HIT-6 durante los 3 primeros meses de tratamiento respecto al valor basal.

La recogida de variables se realizará mediante la historia clínica informatizada y un diario de migrañas. El paciente indicará los días de administración, el número de días de migrañas y su intensidad, y el número de días de consumo de tratamiento sintomático.

El análisis estadístico se realizará con el programa informático Stata®. Se utilizará la prueba Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas. En el tratamiento de los datos continuos, si cumplen normalidad, se utilizará ANOVA. Si, por el contrario, no se cumple dicha condición se aplicará la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Palabras clave: **Migraña, tratamiento preventivo, anticuerpo monoclonal.**

Research project protocol: effectiveness and safety of galcanezumab in patients with migraine. Results in habitual clinical practice

SUMMARY

Goals: The main objective of the study is to evaluate the effectiveness of galcanezumab in real practice according to the reduction in the number of migraines per month and the reduction in the score of the HIT-6 an specific quality of life questionnaire for migraine, using a combined variable. The secondary objectives of the study are to establish a correlation between the decrease in the number of migraines per month and the result obtained in the HIT-6 questionnaire, to evaluate the different behavior regarding the effectiveness of galcanezumab in chronic migraine and episodic migraine in patients with and without medication abuse and in combination with other preventive treatments and finally, to evaluate the improvement in the perception of the patients

according to the intensity of the pain.

Method: Observational, prospective and multidisciplinary study in patients diagnosed with migraine in a third line hospital who started treatment with galcanezumab within one year period.

All elderly patients diagnosed with migraine will be included, with 8 or more days of migraine per month and three or more failures of previous treatments for at least 3 months, one of these being botulinum toxin in chronic migraine cases and that have received at least one dose of galcanezumab, based on funding criteria. Patients must present functional capacity to correctly complete the migraine diary and the specific HIT-6 migraine quality of life questionnaire.

The main variable of the study is the effec-

tiveness of the treatment measured as the percentage of patients with a reduction of at least 30% in the number of migraines at month 3 from the start of treatment or a reduction of at least 5 points in the HIT-6 questionnaire during the first 3 months of treatment compared to baseline.

The collection of variables will be carried out through the computerized clinical history and a migraine diary, where the patient will indicate the day of administration of all 6 doses of galcanezumab, the number of days of migraines and their intensity, and the number of days of consumption of symptomatic treatment.

Stata® software will be used for statistical analysis. In the comparison of categorical variables, the Chi-square test will be used. In the treatment of continuous data, the normality condition will be checked, if it is fulfilled, ANOVA will be used for comparison. If, on the other hand, this condition is not fulfilled, the non-parametric Mann-Whitney U test will be applied.

Key words: **Migraine, preventive treatment, monoclonal antibody.**

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y justificación

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios incapacitantes de dolor, con duración de 4h a 72h, que se acompaña de hipersensibilidad a estímulos ambientales y síntomas gastrointestinales y autonómicos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil, empeorando con la actividad física; suele acompañarse de náuseas, fonofobia y fotofobia¹.

Con respecto al impacto que tiene tanto a nivel personal como en términos socioeconómicos, la migraña es la sexta enfermedad más prevalente de acuerdo al Estudio de la Carga Global de las Enfermedades 2016, y en términos de años de vida vividos con discapacidad ocupa el segundo lugar, suponiendo una especial carga para las mujeres jóvenes y adultas². A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud, por su alta prevalencia y por la limitación para la realización de las actividades habituales durante las crisis, tanto en pérdida de días de trabajo y asistencia a la escuela como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales^{3,4}.

El abordaje terapéutico se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña y en el tratamiento preventivo. Por un lado, el objetivo del tratamiento sintomático es recuperar el estado funcional del paciente y se puede dividir en inespecífico (analgésicos y AINE), específico (triptanes o ergóticos) y coadyuvante (antieméticos y procinéticos)⁵. Por otro lado, el tratamiento preventivo tiene como objetivo, reducir la frecuencia, severidad y duración de las crisis, mejorar la respuesta al tratamiento agudo, mejorar la funcionalidad del paciente, reducir la discapacidad y prevenir la progresión de la migraña episódica a la crónica⁶. Según las últimas guías de práctica clínica, los tratamientos preventivos incluyen, betabloqueantes, antiepilépticos, bloqueantes de canales de calcio, etc.⁷

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico disponible para la profilaxis de la migraña tres anticuerpos monoclonales (erenumab⁸, galcanezumab⁹ y fremanezumab¹⁰) que pertenecen a una nueva familia de fármacos antimigrañosos dirigidos al receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o su ligando. Dichos fármacos han sido financiados en casos de 8 o más días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia y en pacientes con migraña crónica) y tres o más fracasos de tratamientos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica en el caso de migraña crónica.

Justificación

Gracias a los nuevos anticuerpos monoclonales, el impacto de la migraña en la capacidad de estos pacientes para desarrollar su trabajo, sus tareas en el hogar o en situaciones sociales puede mejorar considerablemente, según reflejan los estudios pivotales.

El ensayo EVOLVE-1^{11,12} evaluó la eficacia de galcanezumab en migraña episódica y demostró que las puntuaciones de funcionamiento diario (medidos con el cuestionario MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)) aumentaron con galcanezumab en un rango de 4,7 a 8,3 puntos en comparación con placebo (un cambio positivo en las puntuaciones refleja una mejora funcional). La media mensual de días de migraña se redujo 4,3 días con galcanezumab 120 mg y 2,3 días con placebo ($p < 0,001$). La migraña cró-

nica se estudió en el ensayo REGAIN¹³ donde también se demostró una mejoría de los resultados reportados por el paciente cuantificados por los cuestionarios MSQ y MIDAS (Migraine Disability Assessment)¹⁴. También se observó una mejoría en la reducción de días de migraña al mes, 4,8 días en el tratamiento con galcanezumab 120 mg frente a 2,7 días con placebo ($p < 0,001$).

Dichos estudios se realizaron en condiciones ideales y bajo estas circunstancias, se les otorga validez universal, no obstante, dichas condiciones no suelen coincidir con las condiciones de uso real y hasta la fecha, los datos en vida real sobre la efectividad y seguridad de los anticuerpos monoclonales que antagonizan la acción del CGRP son limitados e incipientes.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio es evaluar la efectividad en práctica real de galcanezumab en el tratamiento preventivo de pacientes diagnosticados de migraña tanto episódica como crónica, mediante una variable combinada que tenga en cuenta tanto la reducción de número de migrañas al mes (NMM) como el incremento de la calidad de vida, mediante el cuestionario Headache Impact Test-6 (HIT-6).

Como objetivos secundarios se desea evaluar la seguridad de galcanezumab, establecer la correlación entre la disminución del NMM y el resultado obtenido el cuestionario HIT-6, el comportamiento diferente respecto a la efectividad del galcanezumab en migraña crónica y migraña episódica, la efectividad del galcanezumab entre los pacientes que presentan abuso a medicación y los que no presentan abuso, y por último la efectividad del galcanezumab en el tratamiento preventivo de la migraña en monoterapia y en combinación con otro tratamiento preventivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo y multidisciplinar, en un hospital universitario de tercer nivel, llevado a cabo en pacientes diagnosticados de migraña según los criterios International Headache Society IHS¹, que inicien tratamiento con galcanezumab en el período comprendido desde mayo de 2021 a mayo de 2022. El estudio se ha diseñado para comparar los resultados de las diferentes variables a los 3 y 6 meses de tratamiento con respecto a la situación basal de los pacientes.

El seguimiento de los pacientes se realizará durante los seis primeros meses de tratamiento. La administración y/o recogida del fármaco, así como la recogida de variables, se realizará según se detalla en el cronograma presentado en la tabla 1.

Se programarán 7 visitas de seguimiento, que se realizarán mensualmente. En las visitas 1 y 7, se realiza la valoración inicial y final de forma presencial por parte del servicio de neurología y farmacia. La visita 2 será presencial en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia, donde se verificará que el paciente registra correctamente las variables en el diario de migrañas. En la visita 4, también presencial, se valorará por el Servicio de Farmacia la efectividad al tercer mes de tratamiento según los criterios definidos por el equipo investigador y se remitirá a Neurología en caso de no respuesta y/o efectos adversos. Además de ello, para autoevaluar la gradación definida, se preguntará al paciente sobre la percepción que él mismo tiene acerca de la efectividad del tratamiento.

Tabla 1. Cronograma del proyecto

Nº visita	1 Presencial	2 Presencial	3 TeleFarmacia	4 Presencial	5 TeleFarmacia	6 TeleFarmacia	7 TeleFarmacia	8 Presencial
Período evaluado*	Media de 3 meses previos	Del día +1 al +30	Del día +31 al +60	Del día +61 al +90	Del día +91 al +120	Del día +121 al +150	Del día +150 al +180	FIN DEL ESTUDIO
Actividad realizada en UFPE	Dosis de carga y 1º dispensación HIT6 presencial	2º y 3º dispensación HIT6 presencial	Envío telemático HIT 6	4º y 5º dispensación Evaluación de efectividad HIT6 presencial	Envío telemático HIT 6	6º y 7º dispensación Envío telemático HIT6	Envío telemático HIT6	8º y 9º dispensación Recogida datos calendario
Resultados	Basales	1º mes	2º mes	3º mes	4º mes	5º mes	6º mes	7º mes

Tabla 2. Variable principal de resultado

Efectividad	Condiciones
Altamente efectivo	Reducción de al menos el 70% del NMM o al menos 10 puntos en el cuestionario HIT-6
Moderadamente efectivo	Reducción entre el 50% y el 69% del NMM o una reducción entre 7 y 9 puntos del cuestionario HIT-6
Levemente efectivo	Reducción entre el 30% y el 49% de NMM o una reducción entre 5 y 6 puntos del cuestionario HIT-6
No efectivo	Reducción inferior al 30% en el NMM o reducción de menos de 5 puntos en el cuestionario HIT-6

Las visitas 3, 5 y 6 se realizarán en Farmacia mediante telefarmacia, de manera que se realizará la consulta y entrevista de forma telefónica. La dispensación se llevará a cabo en la ventanilla de seguridad del Servicio de Farmacia habilitada a tal efecto.

Crterios de inclusión y exclusión

Se incluirán en el estudio todos los pacientes con migraña crónica o episódica que inicien tratamiento con galcanezumab según pauta posológica establecida en ficha técnica dosis de carga inicial de 240 mg subcutáneo, seguido de 120 mg subcutáneo (al mes) durante el periodo de reclutamiento, con edad ≥ 18 años y cumpliendo los criterios definidos por la comisión de farmacia del hospital, que coinciden con las condiciones de financiación establecidas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social⁹. Además de ello, los pacientes deben presentar buena capacidad funcional y cognitiva para completar correctamente el diario de migrañas y el cuestionario específico de calidad de vida en migraña HIT-6. Se excluirán del estudio los pacientes tratados con galcanezumab en condiciones diferentes a las indicadas anteriormente.

Se ofrecerá participar a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Por los datos históricos se espera incluir aproximadamente 50 pacientes durante el periodo que dura el estudio.

Variabes a analizar

La variable principal de estudio es la efectividad del tratamiento, medida a través de una variable combinada que tiene en cuenta el porcentaje de pacientes con reducción de al menos el 30% en el NMM al mes 3 o reducción de al menos 5 puntos en el cuestionario HIT-6 durante los 3 primeros meses de tratamiento respecto al valor basal.

Se establecen los siguientes grados de efectividad, definidos arbitrariamente por consenso en el seno del equipo investigador (tabla 2).

El resto de variables del estudio se recogen en la tabla 3.

Recogida de información

Las variables clínicas basales (tipo de migraña, presencia de aura, número de tratamientos preventivos previos, descripción de otros tratamientos preventivos, tratamiento preventivo concomitante con galcanezumab) serán valoradas por Neurología y registradas en su historia clínica.

El resto de variables serán recogidas por el Servicio de Farmacia según se detalla en la tabla 3. Para la recogida de variables se hará uso de un diario de migrañas entregado al paciente en la primera visita. Deberá indicar el día de administración de cada una de las 6 dosis de galcanezumab, el NMM y su intensidad, mediante una escala EVA del 1 al 10, así como los días de consumo de tratamiento sintomático. El NMM y el número de días de consumo de analgésicos se recogerá desde los tres meses previos al inicio del tratamiento hasta el mes 6 de tratamiento (día -90 al día +180). El resto de variables se recogerán desde el día del inicio hasta el mes 6 de tratamiento (día 0 al día +180). Los datos se recogerán cada vez que el paciente acuda presencialmente a la consulta de UFPE según se detalla en el cronograma de la tabla 1.

Para la valoración del impacto en la capacidad para desarrollar actividades laborales, domésticas y en el entorno social, se utilizará el cuestionario específico HIT-6 (Anexo I), que se facilitará al paciente en formato electrónico o en papel según preferencia, y que el propio paciente se auto-administrará previo al inicio del tratamiento y durante todos los meses que dura el estudio.

Tabla 3. Conjunto de variables a analizar durante el estudio

Variables sociodemográficas de estudio		Recogida de datos
Edad	Sexo	Consulta de inicio
Variables clínicas de estudio		Recogida de datos
Tipo de migraña: crónica/episódica		Consulta de inicio
Aura (sí/no)		Consulta de inicio
Fecha de inicio del tratamiento con galcanezumab		Consulta de inicio
Número de días migraña al mes		Consulta de inicio y sucesivas
Número y tipo de tratamientos previos		Consulta de inicio
Tratamiento preventivo concomitante (sí/no)		Consulta de inicio y sucesivas
Tipo de tratamiento preventivo concomitante		Consulta de inicio y sucesivas
Número medio de días de consumo de tratamiento sintomático		Consulta de inicio y sucesivas
Abuso de medicación* (sí/no)		Consulta de inicio y sucesivas
Intensidad de la migraña. Escala EVA		Consulta de inicio y sucesivas
Puntuación HIT-6		Consulta de inicio y sucesivas
Discontinuación del tratamiento y motivo		Consultas sucesivas
Efecto adverso		Consultas sucesivas
Efectividad del tratamiento sintomático (alta/media/baja)		Consulta de inicio y sucesivas
Variables de resultado		Análisis de datos
Reducción media en el NMM		Tercer y sexto mes de estudio
Porcentaje pacientes con una disminución ≥ 5 puntos en la escala HIT-6		Tercer y sexto mes de estudio
Disminución en el número de días de consumo de tratamiento sintomático		Tercer y sexto mes de estudio
Porcentaje pacientes que presentan efectos adversos y tipos de estos		Sexto mes de estudio
Porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento por efectos adversos		Sexto mes de estudio
Correlación entre la disminución en el NMM y el resultado obtenido en el cuestionario HIT-6		Sexto mes de estudio
Porcentaje de pacientes con abuso de analgésicos al inicio del tratamiento que se convierten a pacientes sin abuso de analgésicos		Sexto mes de estudio
Disminución de la intensidad de migraña según escala EVA de dolor		Tercer y sexto mes de estudio
Aumento de la efectividad del tratamiento sintomático, previo al inicio con galcanezumab versus con galcanezumab		Tercer y sexto mes de estudio
Efectividad de galcanezumab en monoterapia o en combinación con otros tratamientos preventivos concomitantes		Sexto mes de estudio

*: consumo de triptanes, opioides, derivados ergóticos, o combinación de analgésicos durante 10 o más días al mes durante 3 o más meses, o bien paracetamol AAS u otro AINE, solos o en combinación, durante 15 o más días al mes durante 3 o más meses¹.

Respecto a la seguridad, se recogerán datos de la entrevista realizada al paciente durante la dispensación del fármaco en la UFPE bien presencial o telefónicamente según práctica asistencial requerida (con periodicidad mensual o bimestral según se especifica en cronograma) (tabla 1), quedándose esta información registrada en el programa de dispensación MDIS-Abucasis. Se accederá a la historia clínica del paciente para consultar el registro de efectos adversos en la valoración por parte de Neurología en cada visita médica.

A los tres meses del inicio del tratamiento, en una consulta presencial, se valorará la eficacia del tratamiento según los criterios establecidos por consenso entre el grupo investigador (tabla 2). Se dejará constancia de ello en la historia clínica del paciente y en caso de que el tratamiento no sea

efectivo se realizará interconsulta al Servicio de Neurología para valorar la necesidad de continuación del tratamiento.

El análisis de los datos se realizará por los investigadores, seis meses después de último paciente incluido en el estudio, utilizando para ello las variables recogidas por el propio paciente a través del diario de migrañas.

Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico se utilizará el programa informático Stata®.

Las variables cualitativas se expresarán como frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Para las cuantitativas, se obtendrán la media y su desviación estándar, la mediana, el máximo y mínimo y los cuartiles primero y tercero.

Para la comprobación de la normalidad de las variables se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov (con la corrección de Lilliefors). La evaluación en la disminución en el día de migrañas a los 3 y 6 meses respecto al valor basal, se realizará utilizando pruebas no paramétricas de muestras relacionadas (Test U de Mann-Whitney). Para la determinación de la correlación entre la reducción en el número de días de migraña y la puntuación obtenida en el cuestionario HIT-6 se utilizará la prueba de correlación de Spearman.

La comparación de la efectividad entre subgrupos se llevará a cabo mediante el test de Wilcoxon.

El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis será $\leq 0,05$.

No se plantea cálculo de tamaño muestral ya que se trata de un estudio observacional.

Consideraciones éticas y aprobación ética de la investigación

Este estudio ha sido aprobado y clasificado como estudio post-autorización observacionales de seguimiento prospectivo con medicamentos (EPA-SP) por el Comité Ético de Investigación Clínica en Medicamentos del Hospital Universitario de Elda con fecha del 26 de abril de 2021. Actualmente se encuentra en revisión por el Comité Autonómico de Evaluación de Estudios Post-autorización Observacionales de seguimiento prospectivo con medicamentos (CAEPO) y pendiente de su aprobación.

Se realizará anonimización de datos, asignando un número ordinal a cada número de historia, con el fin de impedir la reidentificación de los pacientes. Los datos se desvincularán de este modo de la identificación de los pacientes y serán tratados estadísticamente. La base de datos se conservará en un ordenador corporativo protegido con contraseña.

Consentimiento informado. En el momento del reclutamiento, se entregará al paciente una hoja de información donde se le explicará el propósito del estudio y cómo se pretende llevar a cabo, debiendo firmar un consentimiento informado antes de ser admitido en el estudio clínico. El paciente podrá retirar el consentimiento en cualquier momento.

DISCUSIÓN

Mediante este estudio, se pretende conocer los resultados de efectividad y seguridad obtenidos en nuestro ámbito y evaluar si son coherentes con los descritos en otros estudios de vida real publicados hasta la fecha¹⁵⁻¹⁸ así como los obtenidos en los ensayos clínicos.

Detke y cols.¹³ establecieron la efectividad como una reducción de al menos el 50% en el NMM. Obtuvieron alrededor de un 50% de pacientes respondedores en tratamiento con galcanezumab tanto a dosis de 120 mg/mes como de 240 mg/mes, coincidiendo con el estudio de Robbins y cols.¹⁵

Tanto en los estudios EVOLVE 1-2^{11,12} como en REGAIN¹³, utilizan como variable secundaria para medir la eficacia los cambios con respecto al valor inicial en el cuestionario de calidad de vida específico para la migraña MSQ y la evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS)¹¹⁻¹³. En nuestro caso, hemos optado por utilizar el cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con migraña HIT-6, por su menor complejidad. Dicho cuestionario ha sido utilizado en otros estudios en vida real, como el realizado por Vernieri¹⁶, Ornello¹⁷ y Lambru¹⁸.

Otra diferencia importante con los estudios pivotaes EVOLVE 1-2 y REGAIN es que, en éstos, los pacientes con

más de 3 tratamientos preventivos ineficaces, pacientes en tratamiento con galcanezumab en combinación con otro tipo de tratamientos preventivos y pacientes que presentasen abuso de medicación estuvieron poco representados. Dichos subgrupos sí se han estudiado en otros estudios en vida real como el estudio GARLIT¹⁶. Debido a la gran variedad de características que acompañan a los pacientes con migraña, se considera necesario evaluar el impacto de dichas variables para definir qué tipo de pacientes son los que mayor beneficio pueden obtener.

Aunque el objetivo principal de los anticuerpos monoclonales utilizados en la prevención de la migraña es la reducción del número de días de migraña, según nuestra experiencia, existen otros aspectos muy valorados por el paciente (como la reducción en la intensidad de las migrañas que les permita levantarse de la cama o ir al trabajo, en el mejor de los casos) que nos orientan a pensar que la efectividad de estos tratamientos debería medirse no sólo mediante la reducción en el número de días de migraña al mes, sino de una manera más holística, teniendo en cuenta el beneficio que estos tratamientos tienen sobre la funcionalidad, la esfera afectivo-emocional y la percepción de los propios pacientes sobre su estado de salud. De ahí que, en el seno del grupo investigador, se plantease la utilización de una variable combinada que incluya tanto la reducción cuantitativa de los días de migraña como la valoración de la calidad de vida, lo que supone una aproximación novedosa al problema (con todas las limitaciones que pueda conllevar).

Por último, en la bibliografía¹⁹ se evidencia que la falta de respuesta temprana predice el curso subsiguiente de la enfermedad, por lo que es necesario evaluar de forma precoz al paciente para decidir la continuación y/o modificación del tratamiento. No obstante, la sobrecarga asistencial hace en muchas ocasiones imposible la valoración de la respuesta temprana por parte de los equipos de neurología, lo que lleva no solo a que un paciente reciba durante meses un tratamiento ineficaz, sino también a la adición de toxicidad y al derroche en el gasto farmacéutico. En este sentido, la cooperación y coordinación entre el Servicio de Neurología y Farmacia es una fortaleza. Dado que el paciente contacta con el Servicio de Farmacia mensual o bimestralmente, bien sea telefónica o presencialmente, se decidió que esta valoración inicial (a los tres meses tras inicio del tratamiento) se hiciese por los farmacéuticos de la UFPE, que ante la incipiente falta de respuesta derivarán al paciente al Servicio de Neurología mediante interconsulta para valorar suspensión o continuación del tratamiento, según sea el caso.

Limitaciones. Una de las principales limitaciones del estudio es que el registro de las variables que nos permiten el cálculo tanto del resultado principal como de los secundarios, las realiza el paciente en su casa, y a pesar de las diferentes visitas programadas que permiten revisar la correcta cumplimentación del diario de migrañas, pensamos que esto llevará a la obtención de datos faltantes a la hora de analizar los resultados. Por otra parte, y dado que se trata de un estudio antes-después, resulta esencial conocer los datos basales, lo que plantea un problema, no tanto en el número de días de migraña medio basal, requisito indispensable a conocer para su financiación, sino para variables como el número de días medio de consumo de analgésicos basal, lo cual imposibilita hacer un cálculo en la reducción de su utilización tras el inicio de tratamiento con galcanezumab en la mayoría de los casos.

Además, el diseño antes-después del estudio, no permite la comparación del impacto de galcanezumab frente al tratamiento estándar (ej. tratamiento preventivo convencional), lo que supone otra importante limitación del trabajo.

Por último, se trata de un estudio unicéntrico, en el que se espera reclutar un número limitado de pacientes, por lo que las conclusiones pueden no ser generalizables.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 2018;17(11):954-76.
3. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. The Lancet Neurology. 2018;17(11):929-30.
4. Fernández Concepción O, Canuet Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: Factores determinantes. RevNeurol. 2003;36(12):1105.
5. Macaya Ruiz A, Pozo-Rosich P. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y el niño en urgencias. Madrid: Luzán 5; 2016.
6. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68(5):343-9.
7. Ángel Luis Guerrero Peral, Juan Carlos García-Moncó Carrá, Agustín Oterino Durán, Samuel Díaz Insa, Pablo Irimia Sieira. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnósticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Luzán 5. Madrid: Sonia Santos Lasaosa, Patricia Pozo Rosich; 2020. 73-137 p.
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de erenumab (Aimovig®) en la profilaxis de migraña [Internet]. Madrid; 2019 p. 1-8. Report No.: IPT, 62/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-erenumab-Aimovig.pdf?x57618>.
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de galcanezumab (Emgality®) en la profilaxis de migraña [Internet]. Madrid; 2019 p. 1-11. Report No.: IPT, 63/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-galcanezumab-Emgality.pdf?x98091>.
10. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fremanezumab (Ajovy®) en la profilaxis de migraña [Internet]. Madrid; 2020 p. 1-10. Report No.: IPT, 11/2020. V1. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_11-2020-fremanezumab-Ajovy.pdf?x57618.
11. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-54.
12. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080.
13. Holland Detke, Patricia Pozo-Rosich, Uwe Reuter, David Dolezil, Lily Q. Li, Shufang Wang, et al. One-year treatment with galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label phase of the REGAIN study. Neurology. 2019;92(15):2.10-010.
14. Martin V, Samaan KH, Aurora S, Pearlman EM, Zhou C, Li X, et al. Efficacy and Safety of Galcanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: A Narrative Review. Adv Ther. 2020;37(5):2034-49.
15. Lawrence Robbins. CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: year 1 of clinical use. The author reports on early clinical experience with Emgality and AJOVY, including switching from one CGRP inhibitor to another and future considerations. Pract Pain Manag. 2020;19(6):58-62.
16. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N, Costa CM, Aurilia C, Egeo G, et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). J Headache Pain. 2021;22(1):35.
17. Ornello R, Casalena A, Frattale I, Gabriele A, Affaitati G, Giamberardino MA, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. J Headache Pain. 2020;21(1):32.
18. Lambru G, Hill B, Murphy M, Tylova I, Andreou AP. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. J Headache Pain. 2020;21(1):61.
19. Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora SK. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2019;59(2):192-204.



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

Anexo I

INICIALES — — —

Escala HIT-6**Fecha:** / / **INSTRUCCIONES:** En cada pregunta debe marcar con una cruz la casilla que corresponda a su respuesta.

1. Cuando usted tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza limita su capacidad para realizar actividades diarias habituales como las tareas domésticas, el trabajo, los estudios o actividades sociales?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

3. Cuando tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia desearía poder acostarse?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

4. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido demasiado cansada/o para trabajar o realizar las actividades diarias debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

5. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido harta/o o irritada/o debido a su dolor de cabeza?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

6. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia el dolor de cabeza ha limitado su capacidad para concentrarse en el trabajo o en las actividades diarias?

Nunca	Pocas veces	A veces	Muy a menudo	Siempre
<input type="checkbox"/>				

Valoración (a completar por el investigador):

Nunca 6 puntos x _____ (nº respuestas)

Pocas veces 8 puntos x _____ (nº respuestas)

A veces 10 puntos x _____ (nº respuestas)

Muy a menudo 11 puntos x _____ (nº respuestas)

Siempre 13 puntos x _____ (nº respuestas)

Puntuación total:

Anexo I (cont.)**INICIALES** — — —**Descripción e Interpretación de HIT:**

El Examen del Impacto del Dolor de Cabeza (HIT) es una herramienta utilizada para medir el impacto que los dolores de cabeza tienen en su capacidad para funcionar en el trabajo, la casa, la escuela y en situaciones sociales. Su puntuación le muestra el efecto que los dolores de cabeza tienen en la vida diaria normal y en su capacidad para funcionar. HIT fue desarrollado por un equipo internacional de expertos en dolores de cabeza de neurología y de medicina de cuidados primarios en colaboración con los psicólogos quienes desarrollaron la herramienta de valoración de la salud SF-36.

Si obtuvo una puntuación de 60 ó más: IMPACTO MUY SEVERO

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto muy severo en su vida. Usted puede estar experimentando dolor que lo inhabilita y otros síntomas que son aún más severos que los de aquellos otros afectados por dolores de cabeza. No permita que sus dolores de cabeza le impidan disfrutar de las cosas importantes en su vida como la familia, el trabajo, la escuela o las actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Si obtuvo una puntuación entre 56-59: IMPACTO IMPORTANTE

Sus dolores de cabeza están teniendo un impacto importante en su vida. Como resultado usted puede estar experimentando dolor severo y otros síntomas, ocasionándole que pierda la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Haga una cita **hoy** para que comente los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza con su doctor.

Si obtuvo una puntuación entre 50-55: CIERTO IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo un cierto impacto en su vida. Sus dolores de cabeza no deberían hacerle perder la oportunidad de pasar el tiempo con la familia, el trabajo, la escuela o en actividades sociales. Asegúrese de comentar los resultados de su HIT-6 y sus dolores de cabeza en la próxima cita con su doctor.

Si obtuvo una puntuación de 49 ó menos: POCO O NINGÚN IMPACTO

Sus dolores de cabeza están teniendo poco ó ningún impacto en su vida en este momento. Lo alentamos que tome el HIT-6 cada mes para continuar el seguimiento de cómo sus dolores de cabeza afectan su vida.

Cuando su puntuación sea de 50 ó más:

Debería compartir los resultados con su doctor. Los dolores de cabeza que están alterando su vida podrían ser migraña. Lleve consigo el HIT-6 cuando visite a su doctor porque la investigación muestra que cuando los doctores comprenden exactamente qué tan mal afectan los dolores de cabeza la vida de sus pacientes, es más probable que proporcionen un programa de tratamiento exitoso, que pudiera incluir el medicamento. **HIT está disponible también en Internet en www.headachetest.com.** La versión de Internet le permite imprimir el informe personal de sus resultados así como una versión especial detallada de su doctor. No olvide tomar de nuevo el HIT-6 o intentar la versión de Internet para continuar vigilando su progreso.

Influencia psicoemocional de la pandemia por COVID-19 en la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes con patologías reumáticas

VILLAYERDE PIÑEIRO L¹, CACHAFEIRO PIN AI², MARTÍN CLAVO S³, PARRA PARRA E⁴, NEIRA BLANCO P¹, SILVA CASTRO MM⁵

1 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos. Lugo (España)

2 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de la Mariña. Lugo (España)

3 Doctora en Farmacia. Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga (España)

4 Psicólogo. Gerente de e-psicocounselling (España)

5 Doctora en Farmacia y Antropóloga. Responsable de investigación de la Sociedad Española de Optimización de la Farmacoterapia (España)

Fecha de recepción: 25/11/2021 - Fecha de aceptación: 16/12/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400013>

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica para conocer el impacto de la influencia psicoemocional de la pandemia sobre la experiencia farmacoterapéutica de pacientes con patologías reumáticas tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Métodos: Se seleccionaron artículos con metodología cualitativa, cuantitativa o mixta disponibles en inglés o castellano. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Cochrane Library y PsycInfo. Se eligieron como términos MeSH para realizar la búsqueda: "COVID-19", "Rheumatic Diseases", "Qualitative".

Resultados: Se localizaron 8 publicaciones. Se examinaron

títulos y resúmenes incluyendo 3 artículos y excluyendo 5. Emergieron otros 3 artículos que cumplían criterios de inclusión pero carecían de los términos MeSH seleccionados. Se analizaron un total de 6 artículos.

Conclusiones: La pandemia y el aislamiento social han impactado en la salud mental de los pacientes con patologías reumáticas desencadenando como respuestas emocionales ansiedad, fatiga y estrés. En la mayoría de casos éstos han mantenido su tratamiento. Se distingue su autogestión y conocimiento de la enfermedad y la conciencia acerca de la importancia de continuar con su tratamiento para mantener la estabilidad de su patología.

Palabras clave: COVID-19, enfermedades reumáticas, investigación cualitativa, experiencia farmacoterapéutica, emociones.

Psycho-emotional influence of COVID-19 pandemic on medication experience of patients with rheumatic diseases

SUMMARY

Objective: To review the scientific literature concerning psycho-emotional impact of the COVID-19 pandemic on the medication experience of patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs.

Methods: Articles selected were qualitative, quantitative or mixed methodology

available in English or Spanish. Databases consulted were Medline, Cochrane Library and PsycInfo. "COVID-19", "Rheumatic Diseases", "Qualitative" MeSH terms were chosen to perform the search.

Results: 8 publications were located. Titles and abstracts were examined including 3 articles and excluding 5. Another

3 articles emerged that met the inclusion criteria but lacked the selected MeSH terms. A total of 6 articles were analyzed. **Conclusions:** Pandemic and social isolation have impacted on mental health of patients with rheumatic diseases, triggering anxiety, fatigue and stress as emotional responses. In most cases they maintained their treatment. Self-management and knowledge about their disease and awareness of the importance of continuing treatments to maintain the stability of their pathology are distinguished.

Key words: COVID-19, rheumatic diseases, qualitative research, medication experience, emotions.

INTRODUCCIÓN

El confinamiento de toda la población, debido a la pandemia por COVID-19, situación sin precedentes en nuestro país, ha originado importantes consecuencias sobre el bienestar físico y psicológico. Trabajos recientes advierten sobre las consecuencias en la salud mental que el COVID-19 y el aislamiento social han provocado en la población¹⁻². Durante el confinamiento, de acuerdo al primer estudio que analizó el impacto psicológico del mismo en China, los dos factores que más afectaron al bienestar físico y psicológico de la población fueron la pérdida de hábitos y rutinas y el estrés psicosocial³.

Asimismo, ha impactado en el funcionamiento de nuestro sistema sanitario, debido a la creciente presión asistencial de los hospitales, de forma que la reorganización del sistema sanitario ha provocado que, en ocasiones, la atención médica a los pacientes crónicos se haya retrasado.

Diversos estudios coinciden en señalar a los pacientes adultos de edad avanzada, inmunodeprimidos y con enfermedades crónicas como los de mayor riesgo de infección^{4,5}. Sin embargo, no existen evidencias científicas que sitúen en este grupo de riesgo a los pacientes con enfermedades reumáticas⁴.

La OMS ha advertido que el impacto en la salud mental de una epidemia, en general, es superior entre quienes viven en situación de exclusión social o en las personas mayores. En este marco, resulta importante reconocer las diferencias de vulnerabilidad de los distintos grupos poblacionales.

En lo que respecta a pacientes con patologías reumatológicas, se enfrentaron a determinadas restricciones en el acceso a la asistencia sanitaria y las medidas de confinamiento les llevaron a cambiar sus hábitos de vida. Asimismo, el confinamiento dificultó que pudieran continuar recibiendo sus terapias complementarias, esenciales para su salud. De este modo, casi la mitad de las personas que realizaban ejercicio físico, dejaron de hacerlo durante el confinamiento y más de la mitad tuvieron que interrumpir su terapia psicológica o psiquiátrica como consecuencia de la pandemia⁶.

En el estudio REUMAVID⁶, en el que participaron 1.800 pacientes con enfermedades reumáticas de siete países europeos, se evaluaron los efectos de la pandemia COVID-19 en los hábitos de vida, la atención sanitaria, el estado de salud física y psicológica de las personas con enfermedades reumáticas en Europa.

En dicho estudio, casi la mitad de los encuestados (46,6%) declararon que su estado de salud había empeorado durante la pandemia (cifra que en España ascendía al 53,3%). Asimismo, el 53,2% de las personas con artritis reumatoide indicó que la inactividad les provocó más dolor, según una encuesta publicada en junio de 2020⁷. El 38,5% aseguró que los sentimientos y pensamientos negativos les impedían descansar, lo que tuvo consecuencias sobre su enfermedad. La pandemia provocó inseguridad en el 76,2% de los pacientes, especialmente por el riesgo de contagio. Otro aspecto a resaltar de dicho estudio fue que más de la mitad de los pacientes encuestados se vieron obligados a cancelar la cita programada con su reumatólogo/a. De los cuales, a un tercio no se le proporcionó ningún tipo de alternativa.

En este contexto, un estudio ha analizado el significado de la pandemia para estos pacientes⁸, concluyendo que ciertos aspectos como el miedo, la pérdida de empleo, el aislamiento social, la incertidumbre sobre la necesidad de suspender o no sus tratamientos debido a su naturaleza inmunosupresora, el empeoramiento por la interrupción de los mismos y la reducción de las visitas al hospital, incrementaron su fatiga y dolor.

Atendiendo al impacto psicosocial que la COVID-19 produce a nivel global, se requiere inversión de tiempo y esfuerzo por parte de los profesionales sanitarios con el fin de mejorar la salud de los pacientes con enfermedades reumáticas.

En ese sentido, el farmacéutico constituye un pilar fundamental puesto que conoce al paciente, su farmacoterapia, su entorno social y familiar y comprende su experiencia farmacoterapéutica, definida por Shoemaker y Ramalho de Oliveira⁹, como su experiencia individual en la toma de medicamentos, que puede incluir efectos corporales positivos y negativos e inclusive podría dar lugar a que el paciente se cuestione la necesidad de continuarlos, esto es, son sus vivencias, actitudes, creencias y preferencias las que determinan sus conductas respecto al uso de los mismos¹⁰. Todo lo anterior convierte a la farmacia en un eslabón clave en la monitorización de la efectividad y seguridad del uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos y biológicos en enfermedades reumatológicas.

En definitiva, la influencia psicoemocional y su relación con la experiencia farmacoterapéutica tienen un rol fundamental para realizar un abordaje de la situación de pandemia de manera integral.

OBJETIVOS

Realizar una revisión estructurada de la literatura con el fin de localizar, seleccionar y analizar estudios acerca de la influencia psicoemocional de la pandemia sobre la experiencia farmacoterapéutica de los pacientes con enfermedades reumáticas para conocer los siguientes aspectos:

1. Modificación en aspectos psicoemocionales en respuesta a la pandemia, esto es, si la introducción de un nuevo elemento estresor como la COVID-19 ha podido repercutir de forma negativa sobre los pacientes y su patología, incrementando su nerviosismo, estrés, fatiga, miedo o ansiedad, entre otros.
2. Repercusión de las modificaciones en dichos aspectos psicoemocionales sobre la actividad de su enfermedad (aumento del dolor o número de brotes).
3. Percepción de los pacientes por sí mismos como individuos en riesgo de padecer infección por COVID-19 debido a su enfermedad reumática.
4. Percepción de sí mismos como individuos de riesgo de infección por COVID-19 en consecuencia del tratamiento con FAME sintéticos o biológicos.
5. Conocer si mantuvieron la confianza en su tratamiento con FAME: si lo continuaron, valoraron su discontinuación o incluso lo suspendieron debido a su percepción del mismo como factor de riesgo de padecer infección por COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos relacionados con la situación psicoemocional y la experiencia farmacoterapéutica como consecuencia de la pandemia por COVID-19, publicados desde el 11 de marzo de 2020 (fecha en la cual se declaraba el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada) hasta el 6 de julio de 2021. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Cochrane Library y PsycInfo. Se eligieron los siguientes términos MeSH como descriptores más apropiados para realizar la búsqueda: "COVID-19", "Rheumatic Diseases", "Qualitative".

Asimismo, se trató de ampliar la búsqueda siguiendo para ello el apartado "ver artículos similares" disponible en Medline.

Se realizó una estrategia de búsqueda restringida, combinando mediante operadores booleanos todos los descriptores (tabla 1).

Fueron incluidos artículos originales y revisiones, en inglés o castellano, que incluyeron a pacientes adultos diagnosticados de patología reumática a tratamiento con FAME sintéticos y/o biológicos, cuya metodología fuese cualitativa, cuantitativa o mixta; que recogieran la experiencia psicoemocional de los pacientes en relación a la pandemia, esto es, que describieron el impacto de la misma en su vida, emociones, percepción individual del riesgo de infección, percepción del riesgo debido al tratamiento inmunosupresor y que tratasen de identificar factores estresores, entre otros.

Se excluyeron aquellos estudios cuyo objetivo fue analizar incidencia de infección por COVID-19 y la evolución clínica en este perfil de pacientes, así como aquellos no disponibles en inglés o castellano.

La selección de artículos fue realizada por dos revisores independientes resolviendo las diferencias mediante consenso.

RESULTADOS

Tras seleccionar la estrategia de búsqueda número 4, se localizaron tal y como se recoge en la tabla 1, 8 publicaciones. Se examinaron los títulos y resúmenes de todas ellas incluyéndose finalmente 3 artículos y excluyendo 5 artículos. Los motivos de exclusión se detallan a continuación:

- Evaluación de la telemedicina como herramienta: 1 artículo.
- Encuesta dirigida a reumatólogos: 2 artículos.
- Estudios que analizaron la incidencia de COVID-19, evolución clínica y severidad de la infección en este perfil de pacientes: 2 artículos.

Tras la ampliación de la búsqueda siguiendo el apartado "ver artículos similares" disponible en Medline, emergieron otros 3 artículos que cumplían los criterios de inclusión pero que no aparecían en la búsqueda inicial al carecer de los términos MeSH adecuados.

Se analizaron por tanto un total de seis artículos, como consta en la figura 1.

A continuación, se describen las principales características de los mismos:

Michaud K *et al.* llevaron a cabo, durante el mes de marzo de 2020 en EE.UU., un estudio mixto¹¹ con el objetivo de analizar el impacto de la pandemia sobre la salud de los pacientes con patologías reumáticas así como conocer sus experiencias vividas.

Se incluyeron pacientes adultos con patología reumática inscritos en el registro observacional FORWARD que hubiesen cumplimentado un cuestionario en los últimos dos años.

Los pacientes que aceptaron participar realizaron un cuestionario online que recogió una serie de ítems como la actividad de la enfermedad, presencia de nuevos síntomas, cambios en el tratamiento durante la pandemia y un espacio en blanco en el que podían compartir las experiencias vividas en las dos semanas previas a la realización del cuestionario.

Se incluyeron un total de 7.061 pacientes de los que 530 respondieron el cuestionario. La edad media fue de 65 años y en su mayoría pertenecieron al género femenino (84,4%). El diagnóstico mayoritario (60,6%) fue artritis reumatoide, un 52,6% se encontraban a tratamiento con FAME sintético y el 39% con FAME biológicos.

En cuanto a los resultados principales, la mitad de los encuestados relataron aparición de nuevos síntomas como fatiga (18%), ansiedad (16%) y cefalea (13%). 471 sufrieron cambios en la atención por parte de reumatología (48% cancelación de consultas, 24% cambio de modalidad a teleconsulta y 14% cambios en su tratamiento).

Un total de 211 pacientes compartieron sus experiencias, relevando 4 aspectos que consideraron clave:

- En cuanto a las emociones, percibieron un incremento de ansiedad, nerviosismo, preocupación y miedo en relación a la adquisición de la COVID-19 por motivo de su supervivencia. Este incremento en la ansiedad lo asociaron a un empeoramiento de los síntomas de su enfermedad. Fueron minoría los que expresaron emociones positivas como la esperanza.

- En relación a la percepción de sí mismos como individuos con mayor riesgo de padecer infección por COVID-19 debido a su edad, padecimiento de una patología crónica y tratamiento inmunosupresor, ciertos pacientes advirtieron en sus narrativas que la posible suspensión del tratamiento podría contribuir a reducir dicho riesgo.

- El establecimiento de medidas de protección personal como la distanciamiento social, lavado de manos y uso de mascarillas como deseo de los pacientes para reducir su riesgo de infección.

- Su preocupación por el impacto en el tratamiento y acceso a cuidados sanitarios. En este sentido referían su ansiedad y preocupación debido a los problemas de acceso a ciertos medicamentos como la hidroxicloraquina, empleada para tratar la COVID-19 al inicio de la pandemia. Asimismo, algunos pacientes suspendieron su tratamiento con el fin de minimizar el posible riesgo de infección inclusive con beneplácito de su reumatólogo/a.

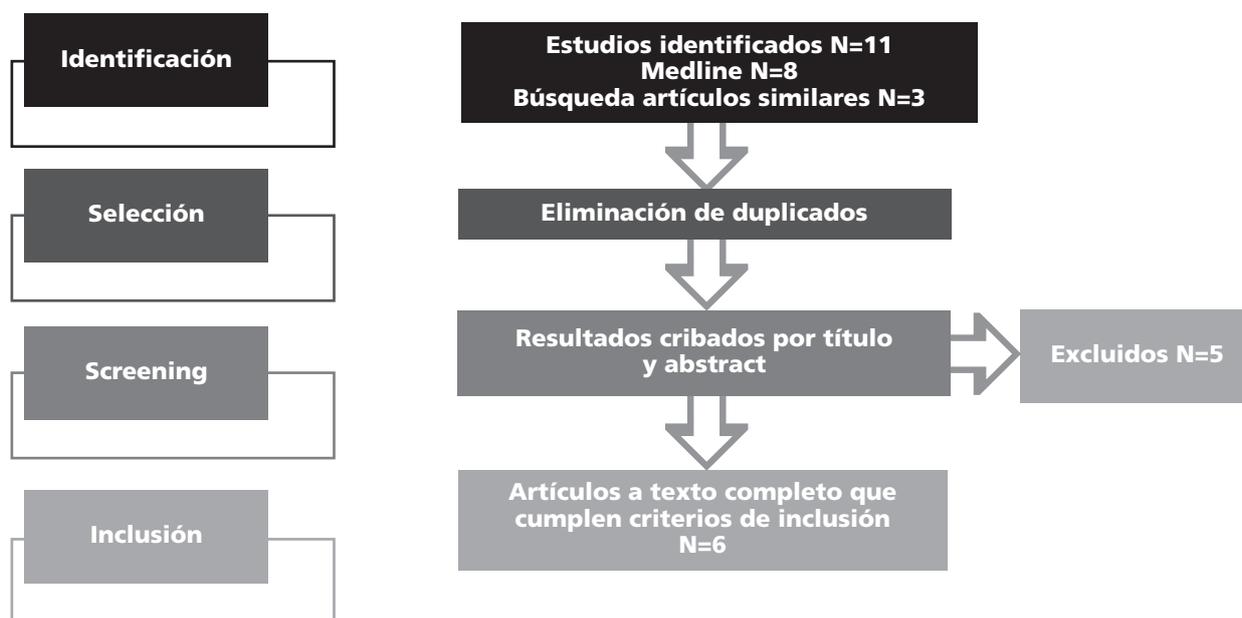
Mancuso CA *et al.* realizaron un estudio cualitativo¹² en abril de 2020 en EE.UU. que trató de identificar factores estresores relacionados con la pandemia en pacientes con enfermedades reumáticas que se asociaron a un empeoramiento de su enfermedad.

Los criterios de inclusión englobaron a pacientes adultos en tratamiento con al menos un FAME y habla inglesa.

En el estudio, dos investigadores independientes especializados en análisis cualitativo y no asociados al departamento de reumatología, realizaron una entrevista telefónica a los pacientes que incluía dos preguntas abiertas: ¿cómo había afectado el COVID a su vida? y ¿qué habían hecho para protegerse del virus? En este sentido, se anotaban las respuestas como notas de campo y se las leían a los pacientes para así validar sus narrativas.

Tabla 1. Número de referencias obtenidas con cada descriptor y sus combinaciones (Medline)

	Estrategia de búsqueda	Número de resultados obtenidos
#1	"COVID-19" [Mesh]	89.645
#2	("COVID-19" [Mesh]) AND "Rheumatic Diseases" [Mesh]	358
#3	COVID-19 AND "Rheumatic Diseases" AND "Psychological stressors"	2
#4	COVID-19 AND "Rheumatic Diseases" AND "Qualitative Research"	8

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

Realizaron la entrevista a 112 pacientes con una edad media de 50 años (el 86% fueron mujeres). Los diagnósticos mayoritarios fueron: lupus eritematoso sistémico (30%), artritis reumatoide (26%) y otros (44%). Los tratamientos mayoritarios fueron: FAME sintético hidroxiquina (52%) y FAME biológico anti-TNF (17%).

Los resultados fueron agrupados en dos categorías, una física y otra psicológica:

- En cuanto a la repercusión física, lo más comentado por los pacientes fue un incremento tanto en la fatiga como en el estrés. Entre sus causas, lo relacionaban con diferentes aspectos como la multitarea (trabajo en casa y cuidado de familiares, entre otros), realización de trabajo físico así como el establecimiento y mantenimiento de medidas de protección personal frente a la COVID (guantes, mascarillas, distancia social, entre otras).

- En cuanto a la esfera psicológica, los pacientes se percibieron como personas de elevado riesgo de infección tanto por su patología como por su tratamiento, lo que les generaba cierta preocupación y mayor incertidumbre. El estudio concluía que los pacientes atribuían el empeoramiento de la sintomatología de su enfermedad a dichos efectos físicos y psicológicos.

Otro estudio cualitativo realizado por Mancuso Ca *et al.*¹³, tuvo como objetivo conocer la experiencia farmacoterapéutica y perspectivas respecto a modificaciones en los tratamientos de pacientes con patología reumática en EE.UU. durante el mes de abril de 2020. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad reumática tratados con al menos un FAME y que hablasen inglés.

Para ello, dos médicos ajenos al servicio de reumatología especializados en análisis cualitativo, realizaban una entrevista telefónica que incluía cuatro preguntas abiertas:

- ¿Qué conocen acerca de los medicamentos para patologías reumáticas y la COVID-19?
- Si modificaron su tratamiento por la COVID-19 ¿por qué lo hicieron y de qué manera lo hicieron?
- ¿Piensan que esta modificación podría beneficiar o dañar su enfermedad?
- ¿Han hablado con su reumatólogo/a sobre la COVID-19 y el manejo de sus tratamientos para la enfermedad reumática?

Los investigadores anotaron las respuestas como notas de campo y se las leyeron a los pacientes para así validar sus narrativas.

Finalmente, 112 pacientes completaron la entrevista, con una edad media de 50 años (86% mujeres) y cuyos diagnósticos mayoritarios fueron: lupus eritematoso sistémico (30%), artritis reumatoide (26%) y otros (44%). Todos los pacientes tenían pautado al menos un FAME, más de uno el 63%. Los medicamentos más prescritos fueron hidroxiquina, glucocorticoides, metotrexato y anti-TNF.

Respecto a los resultados obtenidos, las respuestas de los pacientes se agruparon en 10 categorías con el objetivo de representar las percepciones principales de los mismos:

- En cuanto al tratamiento para la enfermedad reumática y el riesgo de infección por COVID-19, la mayoría percibieron un incremento del riesgo de contagio por COVID-19 debido a su tratamiento, este fue advertido en mayor grado debido al propio tratamiento que por la patología en sí misma. Otros sopesaron las consecuencias de abandonar el tratamiento y en otros casos opinaron que su tratamiento podría reducir el riesgo de adquirir la COVID-19 en lugar de incrementarlo.

- Respecto a la dificultad en el acceso a los tratamientos, padecieron ansiedad debido al problema en el suministro de hidroxiquina, puesto que un 39% tuvieron dificultad para adquirir este medicamento.

- En la categoría de mantenimiento del "status quo" del tratamiento, refirieron que su reumatólogo/a les recomendó no realizar modificaciones en el mismo, aun así, la mayoría cuestionaron la conveniencia de mantenerlo o por el contrario, suspenderlo.

- Asimismo, y en relación al papel de los glucocorticoides, incrementaron el consumo de glucocorticoides si padecían brotes, dándoles un uso preferente frente a la adición o modificación de un FAME.

- En cuanto a la reducción de tratamientos, opinaron en general que cuantos menos medicamentos en esa situación, mejor. Algunos reumatólogos/as instaron a reducir tratamientos y ciertos pacientes padecieron brotes.

- Referente a la preocupación por la reducción de medicamentos, refirieron conocer su tratamiento y fueron conscientes de la necesidad del mismo, mostraron miedo a reducirlos o suspenderlos y consecuentemente poder padecer brotes.

- Ante el escenario de una posible reducción del tratamiento por mejoría clínica, mostraron conciencia de la necesidad de mantener la adherencia al mismo a pesar de la estabilidad clínica de su enfermedad.

- No inicio de nuevos tratamientos pese a brotes o ausencia de mejoría clínica: prefirieron no incrementar la dosificación ni iniciar nuevos medicamentos debido al virus.

- Retraso en la administración de medicamentos en infusión intravenosa: en ciertos casos para no acudir al hospital prefirieron posponer los tratamientos, aunque su médico les recomendó mantenerlos, exponiéndose de este modo a un empeoramiento de su sintomatología.

- Planificación en caso de contagio por COVID-19: Planificaron con su médico las medidas a adoptar con sus medicamentos en caso de contagio. Entre las medidas propuestas y en función del paciente se acordó: reducir su dosificación, suspender el tratamiento o mantenerlo sin cambios.

Wang XA *et al.* realizaron un estudio mixto¹⁴, en pacientes de EE.UU. con patologías reumáticas durante el mes de abril 2020, cuyo objetivo fue valorar tanto el estrés como el afrontamiento del mismo durante la pandemia. Se incluyeron pacientes adultos con patología reumática tratados con al menos un FAME y habla inglesa.

Se llevó a cabo primero una entrevista telefónica, por parte de dos médicos no reumatólogos especializados en análisis cualitativo, con preguntas abiertas sobre la repercusión de la pandemia tanto en su vida diaria como en su patología. Se anotaron las respuestas como notas de campo y se les leyeron a los pacientes para así validar sus narrativas.

Tras entrevista telefónica se aplicaron dos escalas validadas, GAD-7 y PROMIS, con el objetivo de medir la sintomatología de ansiedad de los entrevistados.

112 pacientes completaron la entrevista, con una edad media de 50 años (86% mujeres), y cuyos diagnósticos mayoritarios fueron: lupus eritematoso sistémico (30%), artritis reumatoide (26%) y otros (44%). Todos tenían pautado al menos un medicamento y más de uno, el 63% de los pacientes. Los medicamentos más prescritos fueron hidroxiloroquina, glucocorticoides, metotrexato y anti-TNF.

En cuanto a los resultados, por un lado, el análisis cuantitativo reveló que un total de 72 pacientes padecieron estrés, encontrándose significación estadística. El perfil de pacientes que refirieron estrés se correspondía con aquellos de menor edad, con más de un tipo de medicamento prescrito, mayor duración de la enfermedad y una mayor puntuación en las escalas GAD-7 y PROMIS.

41 de estos 72 pacientes desarrollaron métodos de afrontamiento en respuesta al estrés padecido. El desarrollo de métodos de afrontamiento se asoció de forma significativa a una mayor edad de los pacientes, al estado civil (soltero/a), la toma de un sólo medicamento y a una menor puntuación en las escalas GAD-7 y PROMIS.

Los resultados del análisis cualitativo se agruparon en 2 categorías: variables asociadas al estrés como respuesta a la pandemia y variables asociadas al afrontamiento en respuesta a la pandemia.

Entre los estresores identificados por los pacientes, estos relataron padecer estrés en general, en relación a los medicamentos, tareas domésticas, trabajo, finanzas y debido a los medios

de comunicación (informativos). Por sí mismos recurrieron a estrategias para mitigar el estrés entre las que destacaron sus experiencias previas, el pensamiento positivo, la meditación, el evitar visualizar los informativos, el ejercicio físico (yoga, caminar) y el mantenimiento de su red social de apoyo mediante el uso del teléfono y las videoconferencias. El estrés generado por los medicamentos fue el único caso en el que recurrieron a la toma de ansiolíticos y búsqueda de ayuda psiquiátrica.

El objetivo del estudio llevado a cabo por Duculan R *et al.*¹⁵ fue conocer la percepción del riesgo de infección por COVID-19 de los individuos en relación a su enfermedad reumática y su tratamiento inmunosupresor durante el mes de abril de 2020 en EE.UU.

Se incluyeron pacientes adultos con enfermedades reumáticas a tratamiento con al menos un FAME, que tuvieran una consulta reciente en reumatología y hablaran inglés.

Se realizó una entrevista telefónica con tres preguntas abiertas con formatos de respuesta estructurados: ¿está preocupado/a de contagiarse del COVID-19? ¿cree que tiene más riesgo de contagiarse por su enfermedad reumática? ¿cree que los medicamentos que toma para esta condición aumentan su riesgo de contagio? Además, se les preguntó si habían hablado con su reumatólogo/a acerca del COVID-19 y si se había realizado algún cambio en su tratamiento habitual debido al mismo.

Tras la entrevista telefónica completaron cuatro escalas validadas: BMQ, GAD-7, Self-Efficacy for Managing Chronic Disease Scale y PROPr.

112 pacientes completaron la entrevista, su edad media fue de 50 años (86% mujeres), diagnósticos mayoritarios: lupus eritematoso sistémico (30%), artritis reumatoide (26%) y otros (44%). Prácticamente la mitad (48%) tenían comorbilidades asociadas siendo la más frecuente la EPOC. Todos tenían pautado al menos un medicamento, más de un medicamento el 63%. Los medicamentos más prescritos fueron hidroxiloroquina, glucocorticoides, metotrexato y anti-TNF.

Analizando las respuestas de los pacientes se encontró que un 69% se encontraban muy preocupados o extremadamente preocupados por el contagio, el 54% atribuían este mayor riesgo de contagio a su enfermedad reumática y un 57% opinaron que los medicamentos para su patología reumática podrían contribuir de forma definitiva a incrementar dicho riesgo. El 91% de los encuestados habían hablado con su médico acerca del COVID y el 34% sufrieron cambios en su tratamiento habitual por ello (6 pacientes suspendieron su tratamiento por decisión propia).

El análisis cuantitativo reveló una relación estadísticamente significativa entre el elevado riesgo de infección percibido por los pacientes y los cambios en su tratamiento por parte del médico así como la toma de ciertos medicamentos como los corticoides, FAME biológicos y el tratamiento con un mayor número de medicamentos. Esta percepción de elevado riesgo de infección se asoció a su vez al padecimiento de patologías pulmonares y a una mayor tendencia al desarrollo de ansiedad y síntomas depresivos.

Por último, el estudio llevado a cabo por Hausmann JS *et al.*¹⁶ tuvo como objetivo evaluar los efectos de la pandemia en pacientes diagnosticados de enfermedades reumáticas, a nivel del manejo de sus medicamentos, el acceso a la asistencia sanitaria, el establecimiento de medidas de protección, las modificaciones en el empleo y en su formación académica.

Se incluyeron pacientes adultos con enfermedades reumáticas que completaron una encuesta anónima entre el 3 de abril y el 8 de mayo de 2020. Se excluyeron pacientes con fibromialgia y osteoartritis.

Se realizó una encuesta Internacional por parte de la Alianza Global de Reumatología COVID-19, con acceso desde su página web, que se difundió a través de asociaciones de pacientes. Los datos a cumplimentar fueron edad, sexo, lugar de residencia, contagio por COVID (sí/no), comorbilidades, enfermedad reumática y su actividad, medicamentos antirreumáticos recibidos en los tres meses previos, cambios en su tratamiento, contacto con su médico, establecimiento de medidas de protección, cambios en el empleo y formación académica.

9.300 personas completaron la encuesta. Su edad media fue de 46,1 años (90,1% mujeres), las localizaciones geográficas mayoritarias de los encuestados fueron América (65,7%) y Europa (29%). Un 5,5% fueron diagnosticados de COVID-19. En cuanto a las comorbilidades, las más reportadas fueron la enfermedad cardiovascular (25,1%) y pulmonar (20,4%). Sus diagnósticos mayoritarios fueron: artritis reumatoide (39,1%), lupus eritematoso sistémico (31%) y síndrome de Sjögren (13,9%). La media de actividad de la enfermedad fue de 4,5 puntos medida mediante una escala visual adaptada a la realización por el propio paciente. En cuanto a los medicamentos recibidos en los tres meses previos la mayoría fueron tratados con FAME sintéticos (71,4%), glucocorticoides (34,9%) y FAME biológicos (31,1%).

Los resultados del estudio reflejaron que el 82% de los pacientes continuaron su tratamiento, suspendiéndolo el resto por tres motivos principales: la falta de eficacia, su preocupación por la inmunosupresión asociada al medicamento o el desabastecimiento del mismo.

El acceso a su médico especialista en reumatología fue en su mayoría por vía telefónica o por e-mail. El 99,7% de los pacientes adoptaron medidas protectoras frente al virus como la distancia social o la utilización de guantes y mascarilla.

Se produjeron cambios en el empleo en el 27,1% de los participantes aumentando tanto la tasa de desempleo como los cambios en la duración de la jornada laboral. En el caso de los estudiantes, estos experimentaron cambios en su formación debido a la cancelación de la misma o su transición a formato virtual.

DISCUSIÓN

Si bien se desconoce la dimensión real de la pandemia por COVID-19, los resultados preliminares basados en los estudios seleccionados, revelan que las consecuencias psicosociales de la pandemia en la población con patologías reumáticas son variables, sin embargo, existe coincidencia en la presencia de estrés, fatiga, angustia psicológica, ansiedad, preocupación y otras manifestaciones de malestar. Se supone que el impacto psicológico será amplio y duradero, aunque la mayoría de los estudios realizados se han centrado en poblaciones reducidas y el período de seguimiento de los pacientes ha sido limitado en el tiempo.

El confinamiento contribuyó en buena parte a incrementar estas emociones, debido a las tareas domésticas que desempeñaron en sus domicilios, cambios laborales y sanitarios, académicos y a la sobreinformación acerca de la pandemia. A su vez, el confinamiento generó un importante impacto en la realización de ejercicio físico, esencial para estos pacientes.

Sobre las repercusiones de las emociones en su enfermedad, los pacientes relacionan el empeoramiento de los síntomas de la misma a los efectos físicos y psicológicos de la COVID-19 descritos con anterioridad. Así pues, la literatura científica¹⁷ explica la relación entre las emociones negativas y su impacto en la salud mental y física estableciendo un mecanismo fisiológico o adaptativo en respuesta a las emociones, relacionándose la pérdida del mismo con el proceso de enfermedad. De este modo las

emociones negativas, entre las que se encuentra el estrés, contribuyen a incrementar las demandas ambientales teniendo un papel definido en la patogenia de las enfermedades del sistema inmunitario. Existe evidencia acerca de la influencia de las emociones negativas tanto en el inicio como en el desarrollo y mantenimiento de ciertas enfermedades entre las que destacan las patologías reumáticas, así pues, para el caso concreto de la artritis reumatoide se han vinculado tanto el dolor como el deterioro físico con síndromes psiquiátricos, en su mayor medida depresión, con una prevalencia que alcanza al 17% de estos pacientes, esto es, el dolor crónico actúa como un desencadenante de ansiedad y depresión, facilitando a su vez la percepción del dolor.

Se perciben a sí mismos como personas en riesgo de adquirir infección por COVID-19, lo cual resulta lógico, ya que son conocedores de su patología y sus comorbilidades. Destaca en especial que esta autopercepción de sí mismos como individuos de riesgo se fundamenta sobre todo en base a sus conocimientos, experiencias y creencias acerca de los posibles efectos negativos, los efectos inmunosupresores, de su tratamiento con FAME sintéticos y según se observa en mayor medida, los FAME biológicos. En esta línea, a pesar de que la tendencia general de los sanitarios fue recomendarles mantener su tratamiento, se observa cierta disparidad entre sus actuaciones, así pues, se distingue un importante porcentaje de pacientes que decidieron continuar con el tratamiento cuestionando en otros casos su discontinuación, en ciertos casos con suspensión efectiva del mismo.

Las actuaciones en torno a sus medicamentos parecen fundamentarse sobre la base de que nadie conoce los medicamentos mejor que ellos mismos. Además, somos los sanitarios los que les explicamos e incidimos sobre diversos aspectos cuando inician tratamiento con ellos: que éstos pueden "bajar sus defensas", hacerlos más propensos a padecer ciertas infecciones e incluso les derivamos a la consulta de medicina preventiva para valorar vacunaciones como medida de protección frente a las mismas. Los pacientes nos escuchan, al contrario de lo que muchas veces creemos como sanitarios y aplican los conocimientos adquiridos convirtiéndose de este modo en expertos de su propia enfermedad.

Relacionado con lo anterior, en pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide existen publicaciones acerca de su experiencia farmacoterapéutica. Así pues, los pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, consideran importante su soporte familiar y padecen una preocupación constante por la efectividad y seguridad de los medicamentos indicados en el tratamiento de la misma, al mismo tiempo que son conscientes de que pueden ayudarles a reducir el dolor y mejorar su calidad de vida¹⁸.

Se observa cómo los pacientes buscan y gestionan sus propios recursos ante situaciones desfavorables, como es el caso de la pandemia, esto es, sus creencias y conocimientos también intervienen, y las ponen por delante porque, aunque tengan en cuenta la opinión de los sanitarios, ellos son los verdaderos conocedores de su enfermedad y su tratamiento y sólo tratan de buscar lo mejor para su bienestar.

Tal como se observa en el artículo de Wang XA *et al.*¹⁴, desarrollan estrategias orientadas a la gestión de sus emociones con el objetivo de mitigar los efectos de los estresores sobre su enfermedad. Se encuentran con un elemento estresor desconocido y ante una situación que no puede cambiarse y recurren a estrategias de afrontamiento como el pensamiento positivo, experiencia previa, meditación y realización de yoga, entre otros.

Entre las principales limitaciones de esta revisión se encuentran el reducido número de artículos localizados que

cumplen los criterios de inclusión y que no se ha evaluado la calidad metodológica de los estudios incluidos. Además, ha supuesto una importante limitación el hecho de que ciertos artículos no estuviesen bien indexados, al haberse seleccionado en los mismos palabras clave que no se correspondieron con términos MeSH, por lo que ha sido difícil localizarlos mediante nuestra estrategia de búsqueda.

CONCLUSIONES

Los resultados de la revisión realizada muestran que, tanto la pandemia como el aislamiento social subsecuente, han impactado en la salud mental de los pacientes con patologías reumáticas desencadenando respuestas emocionales importantes entre las que destacan la ansiedad, la fatiga y el estrés.

Como observamos en esta revisión, subyace destacar que en la mayoría de casos los pacientes han mantenido su tratamiento, suspendiéndolo un menor número de pacientes del inicialmente esperado. Se distingue la autogestión y conocimiento de su enfermedad y la conciencia acerca de la importancia de continuar con su tratamiento para mantener la estabilidad de su enfermedad.

La actual pandemia emergente de la COVID-19, implica un aumento en la psicopatología de la población con enfermedades reumáticas, para lo cual resulta imprescindible el desarrollo de estrategias dirigidas a la preparación, educación y fortalecimiento de la salud mental de este grupo de población.

En cuanto al abordaje y seguimiento de pacientes con patologías reumáticas, la pandemia nos encara con un amplio reto sanitario y psicosocial pues nos anima a replantearnos la forma de atención sanitaria brindada, abordando como parte de la misma tanto los aspectos psicoemocionales como su repercusión sobre la experiencia farmacoterapéutica, así como a ensanchar nuestras miradas para focalizar nuestra atención en la detección precoz de estas situaciones que permitan establecer, reforzar e individualizar medidas de educación sanitaria y optimización farmacoterapéutica.

En este sentido, el trabajo en equipo multidisciplinar con los profesionales de la psicología puede resultar beneficioso para estos pacientes ya que por medio de la incorporación de estrategias para el abordaje del estrés y actuando sobre las creencias de la persona, proporcionaremos información veraz que evite una percepción dramática de las situaciones, enfocando el camino hacia la búsqueda de soluciones y control de las emociones, mediante el acompañamiento y cuidado de la experiencia emocional de las personas.

De forma complementaria al trabajo en equipo multidisciplinar, resulta necesario incorporar la transdisciplinariedad en los equipos de salud, y en el caso de la atención emocional al paciente sería preciso incorporar la formación y entrenamiento pertinentes para la optimización de los resultados de sus tratamientos.

Cabe destacar que esta revisión aborda un tema novedoso y de actualidad para el que existe poca evidencia científica publicada hasta el momento. Por ello, no debemos olvidarnos de la trascendencia que tiene analizar la repercusión de la pandemia a largo plazo en estos pacientes, esto es, debemos realizar un seguimiento estrecho de los mismos teniendo en cuenta los efectos que este nuevo elemento estresor puede generar sobre su enfermedad.

Además, esta revisión abre un importante camino hacia la atención de las personas en el futuro, ya que las medidas propuestas no son sólo aplicables a la situación de pandemia. En este sentido, sería interesante realizar estudios que

analicen posibles diferencias por género y edad en cuanto a la expresión de las emociones así como tratar de captar la participación de los pacientes de mayor edad, puesto que en estos estudios sobre todo han participado mujeres de mediana edad. También, debemos diseñar estudios en nuestro país por disponer de un modelo sanitario diferente al de los estudios incluidos, en su mayoría realizados en EE.UU.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Banerjee D, Rai M. Social isolation in Covid-19: The impact of loneliness. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66(6):525-527. doi: 10.1177/0020764020922269.
- Jurblum M, Chee HN, Castle DJ. Psychological consequences of social isolation and quarantine: Issues related to COVID-19 restrictions. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(12):778-783. doi: 10.31128/AJGP-06-20-5481.
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(5):1-25. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
- Solís Cartas U. Coronavirus y enfermedades reumáticas, suposiciones, mitos y realidades. *Revista Cubana de Reumatología*. 2020;22(2):129.
- Fundación IO. Coronavirus COVID-19. ¿Quiénes son los pacientes de riesgo? 2020. [Consultado 3 de julio de 2021]. Disponible en: <https://fundacionio.com/2020/03/10/coronavirus-covid-19-quienes-son-lospacientes-de-riesgo/>.
- Garrido-Cumbrera M, Plazuelo-Ramos P, Sanz-Gómez S, Correa-Fernández J, Sastre C, Navarro Compán V. Evaluación del impacto de la pandemia covid-19 en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en España. *Resultados del estudio REUMAVID*. *Reumatol Clin*. 2020;16(Espec Cong):500.
- Conartritis. Artritis en la COVID-19. [Internet]. [Consultado 3 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.conartritis.org/actualidad/artritis-en-la-covid19/>.
- Pope JE. What does the COVID-19 pandemic mean for rheumatology patients? *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020;30:1-4. doi:10.1007/s40674-020-00145-y.
- Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D. Understanding the meaning of medications for patients: The medication experience. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):86-91. doi: 10.1007/s11096-007-9148-5.
- Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The clinician's guide*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 2004.
- Michaud K, Wipfler K, Shaw Y, Simon TA, Cornish A, England BR, et al. Experiences of patients with rheumatic diseases in the United States during early days of the COVID-19 pandemic. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(6):335-343. doi: 10.1002/acr2.11148.
- Mancuso CA, Duculan R, Jannat-Khah D, Barbhayia M, Bass AR, Mehta B. Rheumatic disease-related symptoms during the height of the COVID-19 pandemic. *HSSJ*. 2020;16(1):36-44. doi: 10.1007/s11420-020-09798-w.
- Mancuso CA, Duculan R, Jannat-Khah D, Barbhayia M, Bass AR, Mandl LA, et al. Modifications in systemic rheumatic diseases medications: Patient's perspectives during the height of the COVID-19 pandemic in New York City. *Arthritis Care and Res*. 2021;73(6):909-917. doi: 10.1002/acr.24489.
- Wang XA, Duculan R, Mancuso CA. Coping mechanisms mitigate psychological stress in patients with rheumatologic diseases during COVID-19 pandemic. *J Clin Rheumatol*. 2021. doi: 10.1097/RHU.0000000000001757.
- Duculan R, Jannat-Khah D, Mehta B, Mandl LA, Barbhayia M, Bass AR. Variables associated with perceived risk of contracting SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic among patients with systemic rheumatic diseases. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(3):120-126. doi: 10.1097/RHU.0000000000001686.
- Hausmann JS, Kennedy K, Simard JF, Liew JW, Sparks JA, Moni TT, et al. Immediate effect of the COVID-19 pandemic on patient health, health-care use, and behaviours: results from an international survey of people with rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021. doi:10.1016/S2665-9913(21)00175-2.
- Piqueras Rodríguez JA, Ramos Linares V, Martínez González AE, Oblitas Guadalupe LA. Emociones negativas y su impacto en la salud mental y física. *Suma Psicológica*. [Internet]. 2009;16(2):85-112. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=134213131007>.
- Touriño Baliña E, Villaverde Piñeiro N, Pibernat-Mir L, González-Valdivieso M, Silva Castro MM. Experiencia farmacoterapéutica de los pacientes con artritis reumatoide: el rol de la farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*. 2021;23(1):5-23.





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 carboximaltoza férrica que corresponde a 50 mg de hierro. Cada vial de 20 ml contiene carboximaltoza férrica que corresponden a 100 mg de hierro. Cada vial de 10 ml contiene carboximaltoza férrica que corresponden a 50 mg de hierro. Cada vial de 20 ml contiene carboximaltoza férrica que corresponden a 1.000 mg de hierro. **Excipientes(s) 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). **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 eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (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 hemodilísis.** 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 hemodilísis (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 hemodilísis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodilísis. **Forma de administración:** Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: **mediante inyección o** **durante una sesión de hemodilísis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador.** Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una 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 carboximaltoza 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, eccemas 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 carboximaltoza 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 hemodilísis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, 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 eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject. **Excipientes.** Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de 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. Suelen ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 9.000 sujetos (incluyendo >100 niños y adolescentes entre 1 y 17 años) recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 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 ⁽²⁾	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/infusión ⁽²⁾	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedades pseudogripales [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-deshidrogenasa 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/infusión (n = 4), dolor abdominal (n = 2), sofocos (n = 2), cefalea (n = 2), parestesia (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 Sobredosis:** La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemossiderosis. 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 (cristal 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 enemas terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN, PVL y PVP:** Ferinject 5 viales con 10 ml: PVL 500 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 Boieldieu, 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.

Uso de remdesivir en ciclos repetidos y terapia de mantenimiento con emtricitabina /tenofovir contra SARS-CoV-2 persistente en paciente inmunocomprometid

WANG SHAN S, MORENO DÍAZ R, APEZTEGUIA FERNÁNDEZ C

Hospital Universitario Infanta Cristina. Servicio de Farmacia. Parla (España)

Fecha de recepción: 15/11/2021 - Fecha de aceptación: 14/12/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400014>

RESUMEN

El estado inmunitario del organismo es determinante en la evolución de la infección producida por el virus SARS-CoV-2. La inmunosupresión constituye uno de los factores de riesgo que incrementa la reactivación del virus en el organismo, sumado al propio estado de salud del hospedador y factores virológicos como la carga viral y el genotipo del virus (Ye *et al.* 2020). El Grupo de Investigación Long COVID ACTS sugiere la importante actividad de los anticuerpos en el control de la enfermedad, pues una actividad inmunitaria debilitada y ausencia de respuesta humoral parece aumentar la persistencia del virus en el organismo, con la consecuente subsistencia de la sintomatología dando lugar a una situación de COVID persistente o long COVID, término que se define como “la per-

sistencia o desarrollo de síntomas más allá de las 4 semanas desde el inicio de la enfermedad” (Naeije & Caravita, 2021). El COVID persistente surge con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, con una o más comorbilidades y un estado inmunitario comprometido.

Presentamos un caso de un varón de 72 años diagnosticado de leucemia linfocítica crónica en tratamiento quimioterápico, que dio positivo en la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con un umbral de ciclos (CT) menor a 20 durante más de 90 días y una sintomatología severa. El caso fue valorado por un equipo multidisciplinar. Se planteó la utilidad de tratamientos como el uso de ciclos repetidos de remdesivir seguido de tratamiento mantenido con emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Palabras clave: **COVID-19, COVID permanente, inmunosupresión, remdesivir, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, hipogammaglobulinemia.**

Use of repeated courses of remdesivir and maintenance treatment with emtricitabine/tenofovir against persistent SARS-CoV-2 in immunocompromised patient

SUMMARY

The body's immune system status is decisive in the evolution of the infection caused by the SARS-CoV-2 virus. Immunosuppression along with host health status and virologic factors such as viral load and variant genotype are risk factors that increase the possibility of viral reactivation (Ye *et al.* 2020). The group Long COVID ACTS suggests the impor-

tant activity of antibodies to control the disease. A weakened immune system and lack of humoral response appear to increase the persistence of the virus in the body and the consequent persistence of symptoms leading to a persistent or long COVID situation, which is defined as “the persistence or development of symptoms beyond 4 weeks from the onset of the disease” (Naeije

& Caravita, 2021). Persistent COVID is more frequent in elderly patients, with comorbidities and immunocompromised status.

We present a case of a 72-year-old man diagnosed with chronic lymphocytic leukemia under chemotherapy treatment. COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) testing was positive with cycle threshold (CT) values <20 for more than 90 days and severe symptoms. The case was evaluated by a multidisciplinary team. Repeated courses of remdesivir and maintenance treatment with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate were applied.

Key words: **COVID-19, long COVID, immunosuppression, remdesivir, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, hypogammaglobulinemia.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad producida por SARS-CoV-2 cursa generalmente con fiebre, tos y disnea, mientras que un 20% de los casos puede derivar en una infección grave que produce insuficiencia respiratoria y neumonía. Existen diferentes factores de riesgo que incrementan estas formas clínicas severas. La edad avanzada y presencia de enfermedades crónicas (diabetes, EPOC, cáncer, etc.) pueden ocasionar una peor evolución de la infección. Factores como el género masculino, tabaquismo o el estado inmunológico deprimido empeoran el pronóstico de la enfermedad. Un estado de inmunosupresión incrementa la persistencia del virus en el organismo, describiéndose casos donde llega a persistir más de 60 días aumentando el riesgo de infección severa (Gesiotto *et al.* 2021).

Actualmente no existe una evidencia sólida, basada en ensayos clínicos, para recomendar una terapia eficaz en el tratamiento de COVID-19. El único medicamento autorizado por la EMA es el remdesivir, indicado en pacientes adultos que requieran oxígeno suplementario, pero no ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea, con una duración máxima de 5 días. Un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado de remdesivir versus placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19 demostró la reducción del tiempo de recuperación en estos pacientes de forma significativa (Helleber *et al.* 2020).

Asimismo, combinaciones de antivirales como emtricitabina/tenofovir, han sido analizados como tratamiento de la enfermedad, pues según del Amo *et al.* (2020) pacientes VIH+ que recibían tratamiento con esta combinación tuvieron menor riesgo de infección por COVID-19 y hospitalización.

Nuestro objetivo consiste en describir la efectividad del tratamiento de más de un ciclo de remdesivir y la terapia de mantenimiento con emtricitabina/tenofovir en un paciente con COVID persistente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 72 años, con leucemia linfocítica crónica (LLC) e hipogammaglobulinemia, diabético y exfumador, es ingresado en urgencias en enero de 2021 por pancitopenia y fiebre tras administración de venetoclax para el control de su patología hematológica. Se descartó infección por SARS-CoV-2 tras PCR negativa al ingreso. El paciente había pasado en septiembre de 2020 la enfermedad COVID-19 con un cuadro sintomático leve.

Una radiografía de tórax mostró infiltrado pulmonar en lóbulo inferior izquierdo con sospecha inicial de etiología bacteriana, instaurándose antibioterapia de amplio espectro con meropenem y levofloxacin, logrando reducir la fiebre hasta la aparición de un nuevo pico febril tras más de dos semanas desde el ingreso. Se realizó prueba de antígenos de galactomanano en sangre confirmándose aspergilosis pulmonar, que fue tratado con voriconazol. Se repitió PCR para COVID-19 que resultó positiva con una alta carga viral CT<20 ciclos. Desarrolló disnea, taquipnea y saturación baja, llegando a necesitar 15 litros por minutos de reservorio para mantener una saturación al 94%. Se administró remdesivir durante 5 días con bolos de esteroides con mejoría clínica pero posteriormente el paciente empeoró su situación clínica, detectándose una alta carga viral mediante PCR y empeoramiento del estado pulmonar. Tras valorar el caso con un equipo multidisciplinar constituido por internistas, intensivistas, microbiólogos y farmacéuticos, se aprobó el trata-

miento de un segundo ciclo de remdesivir de 10 días seguido de un periodo de mantenimiento con emtricitabina 200 mg-tenofovir disoproxil 245 mg, que prolongó dos meses de tratamiento. Durante este tiempo el paciente continuó con una alta carga viral y sintomatología severa. Se iniciaron terapias posteriores de rescate como la administración de plasma hiperinmune, sin éxito. Un incremento del número y tamaño de adenopatías sugerían importante progresión tumoral y finalmente falleció.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio se ha basado en un caso de COVID persistente cuya infección por SARS-CoV-2 persistió más de 90 días en un paciente inmunocomprometido y de edad avanzada. La bibliografía describe casos de COVID persistente en pacientes con estado inmunológico comprometido y/o recibían tratamiento inmunosupresor. Los pacientes, independientemente de la raza, el sexo o la edad, presentaban en común poblaciones linfocitarias disminuidas y supresión de respuesta humoral, como el caso de nuestro paciente con LLC.

Además de la cobertura clínica basada en la administración de oxígeno y antibioterapia, se emplearon ciclos repetidos de remdesivir con bolos de corticoides. En el caso descrito en nuestro centro, se logró mejoría clínica tras cada ciclo con remdesivir, pero la enfermedad volvía a manifestarse días después de finalizar el tratamiento, mientras la carga viral se mantenía elevada. Este hecho, contrasta con la hipótesis propuesta por Helleberg *et al.* (2020) acerca del uso de remdesivir en monoterapia. El autor observó que en los pacientes inmunocomprometidos remdesivir suprimía la replicación viral pero no lograba el aclaramiento de la carga viral ni la remisión de la enfermedad, pues una vez suspendido el tratamiento los síntomas reaparecían. En nuestro paciente tampoco logró reducir la carga viral.

Entre las combinaciones de antivirales, destacan los ensayos realizados con lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados por COVID-19, cuyos resultados rechazaron su utilidad como tratamiento efectivo (Horby *et al.* 2020). Sin renunciar a la hipótesis de que los antirretrovirales pudieran tener algún efecto terapéutico en el control de la enfermedad, se planteó la combinación de emtricitabina/tenofovir en mantenimiento con el objetivo de lograr controlar la infección por SARS-CoV-2. Según del Amo *et al.* (2020) la reducción del riesgo de enfermedad grave COVID-19 observado en pacientes VIH+ podía ser debido al uso de antivirales, pues estudios moleculares sugerían que inhibidores de la transcriptasa inversa eran eficaces contra el virus al inhibir la RNA-polimerasa dependiente de RNA. A pesar de ello, la evidencia existente sigue siendo pobre. Nuestro paciente inició tratamiento con emtricitabina/tenofovir tras dos meses hospitalizado, que finalizó sin beneficios ni mejoría.

El desconocimiento actual de la enfermedad y las causas que favorecen la persistencia del virus en ciertos pacientes sigue promoviendo el uso de tratamientos experimentales que no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos. La importancia de realizar estudios clínicos de rigor metodológico es cada vez mayor. Pasada la crisis sanitaria inicial, los farmacéuticos deben liderar el uso del medicamento basándose en la mejor evidencia disponible, huir de terapias experimentales prometedoras que no son acompañadas de datos que las avalen y promover la realización de ensayos clínicos prevaleciendo siempre en primer lugar la seguridad y el bienestar de los pacientes sobre cualquier interés.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect.* mayo de 2020;80(5):e14-7.
2. Guerrero Caballero S, Bilbao Fernández S. Persistencia del virus SARS-CoV-2 como causa etiológica de la sintomatología de larga duración en pacientes con COVID-19 persistente. *Med Gen Fam.* 20 de abril de 2021;10(2):85-90.
3. Gesiotto Q, Cheema A, Avaiya K, Shah B, Greene J. COVID-19 Virus Infection in Three Patients With Hypogammaglobulinemia. *Cureus.* 13(5):e15256.
4. Naeije R, Caravita S. Phenotyping long COVID. *Eur Respir J.* 26 de agosto de 2021;58(2):2101763.
5. McKemey E, Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, Barnskaya A, Stamataki Z, et al. Resolution of Persistent COVID-19 After Convalescent Plasma in a Patient with B Cell Aplasia. *J Clin Immunol.* julio de 2021;41(5):926-9.
6. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech A-M, Lane C, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis.* 23 de julio de 2020;jiaa446.
7. Camprubí D, Gaya A, Marcos MA, Martí-Soler H, Soriano A, Mosquera M del M, et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *Int J Infect Dis.* marzo de 2021;104:379-81.
8. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* octubre de 2020;396(10259):1345-52.
9. del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 26 de junio de 2020;M20-3689.
10. Monrad I, Sahlertz SR, Nielsen SSF, Pedersen LØ, Petersen MS, Kobel CM, et al. Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Host Displaying Treatment Induced Viral Evolution. *Open Forum Infect Dis.* 1 de julio de 2021;8(7):ofab295.



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

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Efectividad y seguridad del uso en segunda línea de brentuximab vedotina en paciente con linfoma de Hodgkin

SALMERÓN NAVAS FJ, CAMEAN CASTILLO M

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

Fecha de recepción: 13/12/2021 - Fecha de aceptación: 20/12/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400015>

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad hematológica con numerosos esquemas terapéuticos que prolongan la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la toxicidad cardíaca presente en algunos de estos esquemas, imposibilitan su uso en determinados pacientes.

Presentamos el caso de un varón 27 años en tratamiento con brentuximab vedotina en monoterapia tras cardiotoxicidad inducida por el esquema ABVD. Se muestran los resultados de efectividad tras la prueba de imagen PEC-TAC y el perfil de seguridad en el paciente.

Palabras clave: **Brentuximab vedotina, linfoma de Hodgkin, cardiotoxicidad.**

Effectiveness and safety of the second-line use of brentuximab vedotin in a patient with Hodgkin's lymphoma

SUMMARY

Hodgkin lymphoma is a hematological disease with numerous therapeutic regimens that prolong the survival

of patients. However, the cardiac toxicity present in some of these schemes makes their use impossible in certain patients.

We present the case of a 27-year-old in treatment with brentuximab vedotin monotherapy after cardiotoxicity induced by the ABVD scheme. The effectiveness results after the PEC-CT imaging test and the safety profile in the patient are shown.

Key words: **Brentuximab vedotin, Hodgkin lymphoma, cardiotoxicity.**

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en estadio temprano (estadio I a II) tienen una alta probabilidad de lograr una remisión completa a largo plazo. La selección del tratamiento se basa según el pronóstico de la enfermedad, pudiendo clasificarse en LH de "pronóstico favorable" o "pronóstico desfavorable".

La terapia empleada para pacientes con LH estadio I-II con pronóstico desfavorable, se basa en la combinación de quimioterapia más radioterapia, pudiendo emplear quimioterapia sola en pacientes con enfermedad no voluminosa. El esquema ABVD, a día de hoy sigue siendo el *gold standard* para esta patología. Otros posibles esquemas disponibles para la segunda línea son los esquemas COPP, BEACOPP y STANFORD¹.

Sin embargo, los efectos cardiotóxicos de dichos esquemas terapéuticos, suponen un contratiempo desde un punto de vista terapéutico, afectando a la supervivencia de estos pacientes a corto plazo.

Brentuximab vedotina (BV) podría emplearse como posible alternativa terapéutica en pacientes que presenten in-

tolerancia o contraindicación a los esquemas quimioterápicos más frecuentemente empleados para la segunda línea de LH.

BV es un anticuerpo conjugado que actúa directamente frente a las células tumorales que expresan CD30. Está compuesto por un anticuerpo monoclonal unido de forma covalente al fármaco antineoplásico monometilauristatina E².

En 2012, tanto la Agencia Europea del Medicamento como posteriormente la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, aprobó el tratamiento para el linfoma de Hodgkin (LH) bajo las siguientes indicaciones³:

Pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD); pacientes con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) y en pacientes en recaída o refractario después de TACM o después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

Actualmente, existe poca evidencia disponible sobre el uso de BV en monoterapia en este contexto de segunda línea con intolerancia o contraindicación a esquemas terapéuticos convencionales previos. La mayoría de estudios son estudios fase I-II, sin grupo control y con la combinación de BV con otros esquemas quimioterápicos.

El objetivo de nuestro caso es evidenciar los resultados de eficacia y seguridad de un paciente en tratamiento con BV para la segunda línea del LH.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 27 años, diagnosticado a finales del 2020 de LH clásico tipo esclerosis nodular con CD30+, tras biopsiar una muestra patológica detectada en prueba de imagen previa donde se mostraban afectación ganglionar de múltiples áreas en mediastino.

Una vez realizada la evaluación del estadiaje, se inicia tratamiento con esquema terapéutico ABVD. Tras un primer ciclo sin incidencias, y posterior administración del día 1 del segundo ciclo, el paciente comienza con un cuadro de fibrilación auricular (FA), resuelto con una cardioversión eléctrica tras fracaso farmacológico previo. En posterior ecocardiograma se detecta una disminución de la fracción de eyección confirmándose cardiotoxicidad relacionada con el esquema terapéutico.

Tras evaluación de las posibles alternativas, valorando la cardiotoxicidad de cada esquema, el paciente comienza esquema en segunda línea con BV a 1,8 mg/kg cada 3 semanas por 6 ciclos.

Durante los primeros 2 ciclos, se evaluó estrechamente la estabilidad clínica del paciente, valorando posibles intolerancias al tratamiento y necesidad de soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos. Tras dos ciclos sin incidencias y con buena tolerancia, salvo un pico febril autolimitado, se administró los ciclos 3º y 4º, sin notificar incidencias cardiacas ni hematológicas.

Tras la administración del 4º ciclo, se realiza un PET-TAC para la valoración de la efectividad, objetivándose una muy buena respuesta parcial, con una disminución significativa de las adenopatías previas respecto al TAC basal y sin aumento patológico del metabolismo.

Cabe destacar que durante los 6 ciclos programados no hubo notificación de reacciones adversas medicamentosas de grado 3-4.

A raíz de la respuesta obtenida, se decidió ampliar el número de ciclos a 8 para consolidar los resultados.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos disponibles para evaluar la efectividad de BV en contexto de primera línea, refractarios o por toxicidad a una primera línea, son escasos y de baja validez tanto interna como externa.

El estudio de Friedberg *et al.*, ensayo clínico pivotal fase II, no aleatorizado, abierto y sin grupo control, donde se evalúa la eficacia y seguridad del uso en primera línea de BV junto dacarbazina (n=22) o bendamustina (n=20) en pacientes con LH mayores de 60 años, mostró tasas de respuesta objetiva (TRO) del 100% y los resultados de respuesta completa (RC)

fueron del 62% y 80% respectivamente. Con respecto a la variable SLP, la mediana obtenida en los pacientes en tratamiento junto dacarbazina fue de 17,9 meses, sin alcanzarse la mediana en los pacientes en tratamiento junto con bendamustina. Del mismo modo, no se alcanzó la mediana de la variable SG en ninguno de los dos grupos⁴.

En el estudio de Forero-Torres *et al.*, ensayo fase II sin grupo control, se evaluó el uso de BV en monoterapia para la primera línea del LH en 27 pacientes sin tratamiento previo y no candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia, siendo un tercio de los motivos la presencia de patologías cardíacas previas. Los resultados en dicho estudio mostraron tasas de RC del 73% y una mediana de SLP de 10,5 meses⁵.

En el estudio fase I-II, publicado por Garcia-Sanz *et al.*, se valoró la eficacia y seguridad de BV junto al esquema terapéutico ESHAP en segunda línea del LH. En dicho estudio (n=66), se obtuvo TRO del 91%, junto con RC del 70% y medianas de SLP y SG no alcanzadas⁶.

Nuestro caso clínico muestra a un paciente joven, con toxicidad inaceptable al esquema ABVD. A pesar de la escasa evidencia disponible se decidió apostar por un fármaco como es BV en monoterapia, con un perfil de toxicidad cardiaca baja y buenas expectativas en eficacia. Es por ello, que este caso puede ser una referencia en la toma de decisiones para casos similares.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Canellos GP, Ng AK. Overview of the treatment of classic Hodgkin lymphoma in adults. Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-classic-hodgkin-lymphoma-in-adults?search=linfoma%20de%20hodgkin&source=search_result&selectedTitle=1~15&age_type=default&display_rank=1#H12 [Consultado a 13/12/2021].
2. Muñoz Burgos M, Flores Moreno S. BRENTUXIMAB Linfoma de Hodgkin CD30+ estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina. Informe GENESIS-SEFH. Julio 2019. MADRID: SEFH (ed.), [2020]. ISBN. [978-84-09-24160-6].
3. Ficha técnica de brentuximab vedotina. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112794001/FT_112794001.pdf.
4. Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ, Olsen G, Chen R, Fong A, Wang Y, Yasechak CA. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL. *Blood*. 2017 Dec 28;130(26):2829-2837. doi: 10.1182/blood-2017-06-787200. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038340.
5. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, Bordoni RE, Friedberg JW, Sharman JP, Palanca-Wessels MC, Wang Y, Yasechak CA. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015 Dec 24;126(26):2798-804. doi: 10.1182/blood-2015-06-644336. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26377597.
6. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, Rodríguez A, Gutiérrez A, Domingo-Domenech E, Sanchez-Gonzalez B, Rodríguez G, Lopez J, Moreno M, Rodríguez-Salazar MJ, Jimenez-Cabrera S, Caballero MD, Martínez C. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (longterm results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):612-620. doi: 10.1093/annonc/mdz009. PMID: 30657848.



Fórmula magistral de oxibutinina y prazosina para la obstrucción primaria del cuello vesical en prematuros

MUÑOZ CID CL¹, CLARAMUNT GARCÍA R¹, MUÑOZ CID MF², CABA PORRAS I¹

1 Hospital Universitario de Jaén (España)

2 Hospital de Alta Resolución de Puente Genil. Córdoba (España)

Fecha de recepción: 30/04/2021 - Fecha de aceptación: 11/05/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400016>

INTRODUCCIÓN

La obstrucción primaria del cuello vesical (OPCV) se produce por un fallo en la apertura del cuello vesical durante la micción originando una obstrucción del flujo urinario e incrementando la actividad del esfínter estriado, sin obstrucción anatómica¹.

Hay estudios que demuestran que la terapia con α -bloqueantes, como la prazosina, es beneficiosa en niños con OPCV². La oxibutinina ha demostrado tener buenos resultados en el manejo de la vejiga inestable y neuropática en niños³.

A continuación, se describe el caso de un recién nacido pretérmino con hipertonia de cuello vesical, de especial interés debido a los pocos datos publicados sobre la utilización de oxibutinina y prazosina en prematuros, ni especialidades farmacéuticas adaptadas a esa edad.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Recién nacido pretérmino con 2.300 gr de peso. Embarazo normal y controlado. Diagnosticado al final del embarazo de megavejiga y dilatación de pelvis renal, compatible con hidronefrosis bilateral.

El niño se ingresa a las doce horas de vida con diagnóstico intraútero de hidronefrosis bilateral y megavejiga para ser valorado por Nefrología y Cirugía Infantil mediante realización de ecografía renal (ECO) y cistouretrografía miccional seriada (CUMS).

EVOLUCIÓN DEL CASO

Al llegar a planta presenta un buen estado general y buena tolerancia oral. Constantes normales y una diuresis 3,8 ml/kg/hora. Se realiza una ECO y CUMS que concluye que el diagnóstico de hipertrofia congénita de cuello vesical y ureterohidronefrosis bilateral. En la cistoscopia se encuentra la uretra sin válvulas con imposibilidad de paso a vejiga del cistoscopio por hipertrofia de cuello vesical. Se realiza sondaje que pasa con dificultad por hipertonia de cuello.

El día +4, presenta una diuresis: 5,6 ml/kg/hora. El médico decide comenzar tratamiento con prazosina y solicita a farmacia una fórmula magistral (FM) para la hipertonia vesical.

Ante la falta de evidencia para la elaboración de la fórmula, preparamos prazosina en forma de cápsula. Se parte de comprimidos de prazosina pulverizados y se mezcla con excipiente para cápsulas compuesto por celulosa microcristalina y sílice coloidal.

El día +10, el paciente presenta una buena evolución y se decide añadir al tratamiento oxibutinina. Sin bibliografía en la que basarnos, se decide formularla con jarabe simple sin conservantes siendo el vehículo más elemental y priorizamos la sencillez.

El día +12, se realiza un estudio urodinámico por cistoscopia y se observa una buena capacidad de vejiga y sin contracciones no inhibidas del detrusor. Uretra normal menos dilatada, con cuello vesical que permite el paso sin gran dificultad. Ante la buena evolución del paciente, se decide el alta del paciente manteniendo el tratamiento. Al alta se decide formular la prazosina en jarabe para poder dosificar mejor por peso, ya que se trata de un neonato en continuo crecimiento. El jarabe de prazosina 0,1mg/mL se formula con jarabe simple sin conservantes con el mismo criterio de seguridad y estabilidad que el de oxibutinina.

En la primera revisión mensual, el paciente sigue asintomático y continúa con 6 sondajes diarios. En la ECO se le ve una mejoría evidente, no se visualizan uréteres retrovesicales y una menor dilatación ureteral. Sigue en tratamiento con oxibutinina y prazosina.

En el cuarto mes, se les reduce a 4 sondajes diarios y al quinto mes se disminuyen a 2 sondajes diarios con el objetivo de quitar la sonda. Comienza a tener micciones espontáneas.

DISCUSIÓN Y APORTACIÓN FARMACÉUTICA

El uso de la prazosina y la oxibutinina en la OPCV no está recogido en ficha técnica. Se contacta con el médico para informarle de la situación que acepta y pide el consentimiento informado a los padres. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Cochrane, entre otros y el grupo de farmacotecnia de la SEFH para orientarnos en la validación y en la elaboración de las fórmulas magistrales.

En cuanto a la dosificación, se optó por seguir las recomendaciones de Taketomo⁴, aunque recoge la dosificación para niños mayores de 2 años para la prazosina y 1 año para la oxibutinina.

La dosis inicial recomendada de prazosina es de 5mcg/kg/6h, hasta un máximo de 25mcg/kg/6h. La dosis inicial prescrita fue 50mcg/12h (21,7mcg/kg/12h). Contactamos con el médico y le proponemos una dosis más ajustada a las recomendaciones. Finalmente, acepta y se prescribe una dosis inicial de 10mcg/kg/12h. El médico prescribe una pauta de 12h por su experiencia previa con otros casos de niños (mayores de 5 años) con situación clínica similar.

La dosis recomendada de oxibutinina entre 1-5 años es 0,2mg/kg/12-8h, hasta un máximo de 20mg/24h. La dosis inicial prescrita es de 0,15mg/kg/12h, dosis correcta que se valida sin necesidad de realizar intervención.

La dosis se modifica en función del peso. No obstante, se detecta que en las últimas revisiones la dosis no se actualiza. El padre nos informa del nuevo peso, 7kg, pero sigue con la dosis inicial. Contactamos al médico y corrige la dosis ajustada al peso del paciente: prazosina 175mcg/12h y oxibutinina 1,05mg/12h. Le explicamos al padre la nueva dosis que debe tomar el paciente.

Hay que tener en cuenta que la evaluación de la eficacia de ambos fármacos se realiza por las pruebas de urodinámica y su seguimiento en la consulta.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Nitti V. Primary Bladder Neck Obstruction in Men and Women. Rev Urol. 2005;7(suppl 8): S12-S17.
2. Van Batavia JS, Combs AJ, Horowitz M, Glassberg KI. Primary Bladder Neck Dysfunction in Children and Adolescents III: Results of Long-Term α -Blocker Therapy. The Journal of Urology. February 2010 Volume 183, Issue 2, 724-730.
3. Silva Suguino R, Martins G, Viana Campos BC, et al. Oxybutynin and tolterodine for treatment of neurogenic detrusor overactivity: a pharmaco-economic evaluation in the Brazilian context. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Jun 2012. vol.48,n.2.
4. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 15Th Edition. Chicago: Lexi-comp; 2008. 1315-1316, 1448-1449.



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

Bezlotoxumab en la profilaxis de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Resultados en una serie de 4 casos

HERNÁNDEZ SÁNCHEZ M, NÁJERA PÉREZ MD, GUTIÉRREZ SÁNCHEZ JA, MANRESA RAMÓN N

Servicio de Farmacia. Hospital José María Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 27/12/2021 - Fecha de aceptación: 24/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400017>

RESUMEN

Bezlotoxumab es un fármaco usado en la prevención de recurrencias de infección por *Clostridium difficile*, actuando mediante su unión a la toxina B de la bacteria, produciendo su inactivación. Este tipo de infección es muy frecuente en pacientes inmunodeprimidos, los cuales suelen presentar varias recurrencias que, junto con su enfermedad de base, pueden poner en compromiso la salud e incluso la vida del paciente.

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de bezlotoxumab en la prevención de recaídas de infección por

Clostridium difficile en una serie de cuatro pacientes. Para ello, se recopiló la información clínica necesaria y se anonimó la base de datos antes de su análisis.

Tras el análisis de nuestra serie de datos, obtuvimos resultados positivos ya que tres de los cuatro pacientes no sufrieron episodios de recurrencias en los cuatro meses posteriores a la administración de bezlotoxumab y ninguno presentó efectos adversos o intolerancias. Un paciente falleció un mes después de la administración de bezlotoxumab debido a la situación de inmunosupresión causada por su enfermedad de base y la infección no curada de *Clostridium difficile*.

Palabras clave: **Bezlotoxumab, infección, *Clostridium difficile*, prevención.**

Bezlotoxumab in the prophylaxis of recurrent *Clostridium difficile* infection. Results in a series of 4 patients

SUMMARY

Bezlotoxumab is a drug used in the treatment of recurrences of *Clostridium difficile* infection, acting by binding to the toxin B of the bacterium, producing its inactivation. This type of infection is very common in immunocompromised patients, who usually present several recurrences that, together with their un-

derlying disease, can compromise the health and even the patient's life.

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of bezlotoxumab in the prevention of four patients admitted for relapses of *Clostridium difficile* infection after the previous therapeutic failure of other drugs such as vancomycin, metronidazole or fidaxomy-

cin. To do this, the necessary clinical information was collected and the database was anonymized before analysis. After analyzing our data series, we obtained positive results as three of the four patients did not suffer relapse episodes in the four months after bezlotoxumab administration and none had adverse effects or intolerances. One patient died one month after administration of bezlotoxumab due to immunosuppression caused by his underlying disease and uncured *Clostridium difficile* infection.

Key words: **Bezlotoxumab, infection, *Clostridium difficile*, prevention.**

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea asociada al uso de antibióticos. Una de sus principales complicaciones son las recurrencias. Las recurrencias se definen como la aparición de un nuevo episodio de ICD en pacientes con un episodio de ICD tratado y curado en las 8 semanas previas.

Para su tratamiento, disponemos de vancomicina, metronidazol o fidaxomicina. El alto riesgo de recurrencia ha llevado a la necesidad de buscar nuevos tratamientos. El

trasplante fecal es un método efectivo, pero no está disponible en todos los centros^{1,2}.

Bezlotoxumab se une a la toxina B de *Clostridium difficile* (CD) provocando su inactivación. Su eficacia y seguridad se ha evaluado en los ensayos MODIFY I y MODIFY II³ en los cuales bezlotoxumab, en perfusión a dosis única de 10 mg/kg, redujo casi en un 40% la aparición de episodios recurrentes en pacientes adultos con ICD que estaban siendo tratados con antibióticos y su beneficio fue máximo en poblaciones con alta probabilidad de recurrencia o ICD grave.

Bezlotoxumab se ha financiado dentro del Sistema Nacional de Salud para la prevención de la ICD en adultos con alto riesgo de recurrencia: pacientes mayores de 65 años que presenten ICD grave, o antecedentes de ICD en los últimos 6 meses, o que persistan con diarrea después de 5 días con tratamiento para ICD. Así mismo, para pacientes inmunodeprimidos o infectados por cepas hipervirulentas⁴.

Se necesitan datos en vida real, con el objetivo de analizar la efectividad de bezlotoxumab en la prevención de ICD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una investigación retrospectiva de la efectividad y seguridad de bezlotoxumab en 4 pacientes hospitalizados con ICD recurrente.

Obtuvimos la información necesaria de la historia clínica electrónica, recopilando datos demográficos, diagnóstico, estado inmunológico, tratamiento antibiótico previo y concomitante al uso de bezlotoxumab, clasificación en la escala de Bouza⁵, efectos adversos y recaídas en los 4 meses siguientes a la administración de bezlotoxumab.

La base de datos se anonimizó una vez recopilados los datos necesarios, por lo que estos se analizaron de manera anonimizada.

RESULTADOS

Desde junio de 2020 hasta junio de 2021, en un hospital universitario de cuatrocientas camas, cuatro pacientes fueron tratados con bezlotoxumab, en dosis única de 10 mg/kg.

La paciente 1, mujer de 71 años (72 kg), se encuentra en tratamiento por leucemia aguda. El primer episodio de CD fue en junio de 2019 y fue resuelto tras quince días de tratamiento con metronidazol. La primera recurrencia fue al mes siguiente y fue tratada con vancomicina 125mg/12h oral en pauta descendente durante un mes que se resolvió de forma positiva. La paciente sufrió una segunda recurrencia a los 5 meses e inició tratamiento con fidaxomicina. La tercera recurrencia fue 6 meses después. Se administró bezlotoxumab (720 mg) tras cuatro días en tratamiento con fidaxomicina (200mg/12h, 10 días). Puntuación de 6 en la escala de Bouza. No mostró ningún efecto adverso. A los 4 meses de la admi-

nistración, no experimentó nuevas recurrencias. 6 meses más tarde, la paciente continuó sin indicio de ICD.

El paciente 2 es un varón de 79 años (65 kg) en tratamiento por carcinoma de vejiga y próstata. El primer episodio de CD fue en febrero de 2021 e inició tratamiento con vancomicina 125mg/6h, 10 días. La primera recurrencia, un mes después, fue tratada de nuevo con vancomicina a la misma dosis durante 17 días. La segunda recurrencia apareció tras 5 meses y se administró bezlotoxumab (650 mg) tras cuatro días de tratamiento con vancomicina durante diez días (dosis: 125mg/6h y fue disminuyendo hasta 125mg/72h). Escala Bouza 6. No mostró efectos adversos. A los 4 meses no había experimentado recurrencias. 6 meses más tarde seguía sin recurrencias.

El paciente 3, un hombre de 80 años (70 kg), presentaba mieloma múltiple. El primer episodio de CD fue en diciembre de 2020 con recurrencia quince días después. Ambos fueron tratados con vancomicina 125 mg en pauta descendente durante 2 meses. El paciente recibió bezlotoxumab en esta primera recurrencia (700 mg). En Escala de Bouza 7. El paciente no se recuperó de este episodio, que junto a su enfermedad de base, propició su fallecimiento.

La paciente 4 es una mujer de 64 años (73 kg), en tratamiento por cáncer de tiroides y pulmón. Tras la administración de piperacilina-tazobactán y linezolid debido a neumonía neutropénica, sufrió una ICD en mayo de 2021, la cual se resolvió con vancomicina a 125mg/6h durante 10 días. Un mes después, la paciente sufrió una primera recurrencia (escala Bouza: 7) que necesitó la administración de vancomicina siguiendo una dosis igual que en la ocasión anterior. Tras cuatro días con vancomicina, se administró bezlotoxumab (730 mg). La paciente se recuperó y no sufrió efectos adversos ni recaídas en los cuatro meses posteriores. 6 meses después de la administración, no hay nuevas recurrencias.

Los 4 pacientes se encontraban inmunodeprimidos debido a enfermedades onco-hematológicas y el 75% fueron tratados con antibiótico concomitante durante su ICD (tabla 1), debido a diversas infecciones. También destacar que los 4 pacientes estaban en tratamiento con omeprazol.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Peso	Antibióticos previos	Episodio	Gravedad	Tratamiento antibiótico	Fecha inicio	Fecha fin	Escala Bouza	Dosis bezlotoxumab	Antibiótico concomitante	Nuevo episodio de CD
1	M	72 kg	Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino	3ª recaída	Fiebre, diarrea más de 10 días	Fidaxomicina	20/6/20	29/6/20	6	720 mg	Meropenem	No
2	H	65 kg	Fosfomicina	2ª recaída	Mínimo 7 diarreas al día	Vancomicina	21/6/21	29/8/21	6	640 mg	Piperacilina/tazobactam	No
3	H	70 kg	Cefixima, fosfomicina	2ª recaída	15 deposiciones líquidas al día	Fidaxomicina	28/11/21	30/1/21	7	700 mg	Ceftriaxona	No curación y éxitus
4	M	73 kg	Piperacilina-tazobactam, linezolid	1ª recaída	Más de 10 deposiciones líquidas al día	Vancomicina	21/6/21	31/7/21	7	730 mg	Ninguno	No

CONCLUSIÓN

- Todos los pacientes cumplen los criterios de tratamiento y financiación con bezlotoxumab.

- Aunque no se trata de una escala validada, la escala publicada por Bouza y cols.⁵ cuantifica los criterios que predicen la recurrencia. Según los autores, los pacientes con un valor mayor o igual a 3 serían candidatos a bezlotoxumab. Nuestros pacientes alcanzaron valores de 6 y 7.

- En cuanto a la efectividad, tres de los cuatro pacientes no presentaron ningún episodio recurrente de *CD* en los cuatro meses posteriores a la administración de bezlotoxumab. Un paciente falleció, sin haberse recuperado de su segunda recurrencia.

- El perfil de seguridad del fármaco fue positivo, ningún paciente mostró efectos adversos.

- En nuestra serie de casos, los datos han sido positivos. Otros datos publicados en vida real han registrado datos esperanzadores: en el estudio de Oski y cols.⁶, el 73% de 46 pacientes permanecieron libres de recurrencia en los siguientes 3 meses. En la ICD grave, bezlotoxumab previno la recurrencia en el 63% de los casos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22 Suppl 4:S63-81. 14.
2. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(4):445-57.
3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):305-17.
4. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia IPT, 31/2018. V1 Fecha de publicación: 2 de agosto de 2018.
5. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L y cols. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(2):151-175
6. Jarmo Oksi, A. Aalto, P. Säilä, T. Partanen, V.-J. Anttila, and E. Mattila .Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1947-1952.



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

Síndrome hemofagocítico en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados con ibrutinib. A propósito de dos casos

FERNÁNDEZ-BRAVO RODRIGO J, FLOR GARCÍA A, MARTIN NIÑO I, BARREDA HERNÁNDEZ D

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

Fecha de recepción: 23/01/2022 - Fecha de aceptación: 25/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400018>

RESUMEN

Se presentan dos casos de sospecha de síndrome hemofagocítico secundario en pacientes con leucemia linfocítica crónica, tratados con ibrutinib, síndrome que puede ser letal y que tiene lugar por una activación inmune excesiva. En el presente artículo se describe el desarrollo del síndrome, su diagnóstico, el tratamiento y su desenlace, acorde a las

guías y protocolos de diagnóstico, actuación y tratamiento. Es destacable por el hecho de ser una reacción adversa rara de la que no se conoce muy bien la causa, multifactorial, de diferente inicio y evolución, como ocurre en los dos casos que se presentan, no recogida en ficha técnica. Se sitúan los casos junto a un pequeño número de casos también publicados.

Palabras clave: **Ibrutinib, síndrome hemofagocítico, leucemia linfocítica crónica, farmacovigilancia, reacción adversa.**

Haemophagocytic syndrome in patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib. Two cases report

SUMMARY

We presented two cases of suspected secondary haemophagocytic syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib, syndrome that

could be letal and that occurs due to excessive immune activation. This article describes the evolution, diagnosis, treatment,

and denouement, according to protocols and guidelines for diagnosis and therapeutic decision-making. It is noteworthy, because is a rare adverse event, not present in product monograph, whose cause is not well known, multifactorial, with different onset and evolution, as in the two cases presented. The cases are placed next to a small number of published cases.

Key words: **Ibrutinib, haemophagocytic syndrome, chronic lymphocytic leukaemia, pharmacovigilance, adverse reaction.**

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF), condición que pone en peligro la vida, se origina a partir de una descontrolada activación inmune resultando en inflamación excesiva, con tasas de mortalidad elevadas debido al retraso en el diagnóstico e incluso después de proporcionar tratamiento. El SHF secundario o adquirido, puede ocurrir a cualquier edad, pudiendo ser desencadenado por varios factores, desórdenes autoinmunes, reumatológicos, neoplasias, factores idiópatos o infecciones, siendo la infección viral el factor global más habitual^{1,2}.

Ibrutinib, incluye entre sus indicaciones, el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC), tratados o no previamente.

Se han descrito varios casos de SHF en pacientes tratados con ibrutinib³⁻⁵.

Los principales criterios de diagnóstico son el HLH y Hscore, ambos consolidados para diagnóstico de precisión (ver tabla 1)⁶.

El tratamiento en adultos, basado en el protocolo HLH-94, con consenso de uso, según las últimas recomendaciones, consiste: etopósido 150 mg/m², 2 administraciones/semana las dos primeras, y 1 administración/semana hasta la octava. Los ajustes posológicos se realizan en base a función renal. Se suele emplear junto a dexametasona (corticoide de elección), 2-10mg/m²/día las dos primeras semanas y luego en pauta decreciente hasta la octava semana. También se puede emplear ciclosporina 6mg/kg/día en varias dosis, empezando en semana 9, en pacientes muy graves^{2,7,8}.

Tabla 1. Principales criterios de diagnóstico, HLH y Hscore, consolidados para diagnóstico de precisión

HLH-2004 criterios: 5 deben darse en ausencia de diagnóstico molecular	HScore: calculado por puntaje según cada parámetro https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome
<ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre (>38,3°C) 2. Esplenomegalia 3. Citopenias en sangre periférica que afecten al menos a 2 de los 3 linajes: hemoglobina <9 g/dl plaquetas <100 × 10⁹/L neutrófilos <1 × 10⁹/l 4. Hipertrigliceridemia (>265 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno <150 mg/dl) 5. Hemofagocitosis en médula ósea, ganglio o bazo 6. Disminución o ausencia de actividad citotóxica de las células <i>natural killer</i> 7. Hiperferritinemia (>500 ng/ml) 8. Elevación del receptor soluble de la interleucina 2 (sIL-2R) >2.400 U/ml 	Conocida inmunosupresión <ul style="list-style-type: none"> • NO [0] • SI [18] Temperatura <ul style="list-style-type: none"> • <38,4°C [0] • 38,4-39,4°C [33] • >39,4°C [49] Organomegalia <ul style="list-style-type: none"> • NO [0] • Hepatomegalia o esplenomegalia [23] • Hepatomegalia y esplenomegalia [38] Citopenias (hb ≤9,2 g/dL, leucocitos ≤5.000/μL, plaquetas ≤110.000/μL) <ul style="list-style-type: none"> • 1 línea [0] • 2 líneas [24] • 3 líneas [34] Ferritina (ng/mL) <ul style="list-style-type: none"> • <2.000 [0] • 2.000-6.000 [35] • >6.000 [50] Triglicéridos (mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> • <132,7 [0] • 132,7-354 [44] • >354 [64] Fibrinógeno (mg/dL) <ul style="list-style-type: none"> • >250 [0] • <250 [30] GOT (U/L) <ul style="list-style-type: none"> • <30 [0] • >30 [19] Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea <ul style="list-style-type: none"> • No [0] • Si [35]

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Las evoluciones analíticas pueden observarse en tabla 2.

Caso 1

Varón, 66 años, diagnosticado de LLC-B estadio 4-Rai y C-Binet en 2016 que recibió tratamiento 1ª línea con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

A inicios de 2020 presentó progresión, comenzándose con ibrutinib, 420 mg/día, con mejora de síntomas B, pero, a los 3 meses, se evidencia progresión patológica con fiebre intermitente, requiriendo ingreso. Se suspendió ibrutinib, iniciándose tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP). Habiendo transcurrido 3 meses del inicio de ibrutinib, y 1 ciclo R-CVP se analizó médula ósea observándose hemofagocitosis, con analítica y clínica compatible con SHF (véase tablas 1 y 2). Se inició tratamiento según protocolo HLH-94: etopósido (105 mg/m² ajustado a función renal), dexametasona 10 mg/m²/día durante 2 semanas.

Tras un mes, presentó varios ingresos por encefalopatía hepática, pancitopenias, neutropenia febril y mal estado general, muy posiblemente secundarias al SHF. Posteriormente, ingresó de nuevo por fiebre, y mal estado general con múltiples complicaciones. Se inició ciclosporina 100 mg/12horas, recibiendo 16ª dosis de etopósido, y manteniendo dexametasona. Las dosis se fueron aumentando

progresivamente, alcanzándose: 20 mg/día dexametasona 112,5 mg/m² etopósido, 150 mg/12h ciclosporina. En este estadio, anatomía patológica en biopsia de hígado avala diagnóstico de SHF.

Durante este ingreso el paciente entró en fase irreversible, tras 5 años desde diagnóstico, causó exitus.

Caso 2

Varón, 45 años, diagnosticado en 2013 de LLC-B, estadio 2-Rai (no mutada). Recibió 6 ciclos FCR en 2017.

Dos años después, tras progresión, inicia ibrutinib, 420 mg/día. Tras 18 meses ingresa por neutropenia febril de 39°, sin claro foco, tiritona y sudoración profusa de 4 días de evolución, esplenomegalia y analítica compatibles con SHF (véase tablas 1 y 2). Se suspende ibrutinib e inicia tratamiento con dexametasona 10 mg/m²/día, observándose clara mejora clínica y analítica, por lo que se decide no iniciar tratamiento con etopósido. Tras 6 días, recibe alta con seguimiento estrecho. En posteriores revisiones el paciente refiere insomnio y astenia principalmente.

Meses después, presenta continua mejora del estado general, aunque con persistencia de insomnio, suspendiéndose dexametasona definitivamente.

Actualmente continua estable con vigilancia estrecha.

Ambos casos se han notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Tabla 2. Datos de analítica y clínica compatibles con síndrome hemofagocítico (SHF)

CASO 1					
	Diagnóstico LLC	Pre-ibrutinib	Final ibrutinib	Después ibrutinib	Fase irreversible
Neutrófilos	0,8	2,3	1,4	2,6	1,9
Leucocitos	2	5,4	2,1	3,1	2,1
Hb	13,5	11,8	9,3	9,8	9,4
Plaquetas	176	153	136	79	14
GOT	20	20	12	43	13
GPT	20	21	19	67	22
GGT	51	88	120	179	731
Bilirrubina	0,45	0,82	1,08	2,1	11,5
Ferritina	N/A	227,3	432,7	2376	22072
FG (mL/min)	>60	70	83	96	58
IgG	646	1026	432	305	186
IgM	8	48	8	6	<4
IgA	91	136	67	51	18
TG	N/A	136	130	241	379
Fibrinógeno	N/A	N/A	687	992	575
Fiebre	N/A	N/A	38,1	39,5	N/A
HS-SCORE			47, <1%	229 ,96-98%	
HLH 2004				SI	SI
CASO 2					
	Diagnóstico LLC	Pre-ibrutinib	Fin ibrutinib	1° control	2° control
Neutrófilos	2,9	2,5	3,7	1,6	1,5
Leucocitos	25,7	11,2	5,7	5,4	4,4
Hb	15,3	14,6	11,5	11,7	11,1
Plaquetas	115	70	19	90	98
GOT	17	24	197	19	19
GPT	33	22	201	40	37
GGT	57	29	386	52	40
Bilirrubina	0,58	0,62	1,9	0,94	0,86
Ferritina	N/A	N/A	8385,3	265,7	246,7
FG (mL/min)	>60	70	86	92	42
IgG	N/A	336	236	219	N/A
IgM	N/A	100	296	371	N/A
IgA	N/A	29	27	16	N/A
TG	N/A	N/A	254	150	160
Fibrinógeno	N/A	N/A	301	378	N/A
Fiebre	N/A	N/A	39	N/A	N/A
HS-SCORE			221 (96-98%)		
HLH 2004			NO		

DISCUSIÓN

Es importante tener en cuenta que pacientes con ibrutinib podrían desarrollar un SHF secundario.

En el primer caso, el desarrollo del daño hepático provocado por el SHF condicionó su evolución. Un diagnóstico precoz, junto una suspensión temprana del ibrutinib, podría haber prevenido la evolución tórpida del paciente. El factor etario pudo contribuir al retraso en el diagnóstico y su desenlace.

En el segundo caso, se observó clara mejoría tras suspensión del ibrutinib e inicio de tratamiento con dexametasona. Destacar que hiperferritinemias muy elevadas se han observado con más sensibilidad en el diagnóstico de SHF, a pesar de no cumplir criterios HLH-2004, no pudiendo ser descartado un SHF, diagnóstico dificultoso, certero y único, sobre todo en ausencia de anomalías genéticas^{2,6,8}.

Los criterios diagnósticos HS-SCORE, SA-HS, y HLH-2004, aplicados en nuestros pacientes, avalan el diagnóstico. Establecer la asociación con ibrutinib completamente es difícil, no obstante, hay indicios clínicos que apuntan a ello, y por tanto deben ser tenidos en cuenta.

A diferencia de otros casos publicados³⁻⁵, el caso 2 tardó más tiempo en desarrollar el SHF secundario desde el inicio con ibrutinib. Pudiendo ser plausible una variabilidad en el desarrollo del SHF secundario a ibrutinib debido a las características del mismo. No obstante, al ser un pequeño número de casos, no permite establecerlo con claridad.

Cavallari *et al.*⁵ publicaron un caso de SHF secundario a los 7 días de inicio de ibrutinib en un paciente con LLC refractario y reactivación por virus de Epstein Barr (EBV) documentada. Al igual que Ambider *et al.*⁴, pero sin EBV. Ambos casos recibieron quimioterapia previa. Presentaron debut más rápido (7 días frente 72 del Caso 1), propiciado por el EBV⁵ e inmunosupresión por quimioterapia previa reciente^{4,5}, no presente en el nuestro.

Hay casos publicados presentando debut de 1-2 semanas en pacientes de 54-77 años^{4,5,6}, un caso de 63 años tuvo lugar 6 meses después⁴. Tiempo muy inferior frente a los 18 meses del Caso 2. Sin embargo, nuestro paciente tenía 45 años, diagnosticado 7 años previo. El factor etario ha podido contribuir a su tardía manifestación y reversibilidad tras suspensión de ibrutinib y tratamiento del SHF.

Un posible mecanismo, que explicara la contribución del ibrutinib, es su unión irreversible a las tirosina-quinasa de Bruton, contribuyendo a la desgranulación en las células Natural Killer, defecto funcional crucial en la patogénesis del SHF^{2,9}.

La clínica del SHF manifiesta la importancia de su detección y actuación precoz para evitar daños irreversibles.

La presencia de varios casos notificados de SHF con ibrutinib hace necesario tener en cuenta esta posibilidad, y vigilar signos y síntomas que nos puedan permitir su rápido

diagnóstico y tratamiento. Para un posicionamiento claro de la relación entre ibrutinib y el SHF es necesario un mayor tamaño muestral que lo establezca.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt NS, Oshrine B, A Talano. J.Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leuk. Lymphoma*. 2019Jan; 60(1): 9-28.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516.
3. Poole A, Girard N, Clayton F, Tantravahi SK. Rapid onset of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with refractory chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Leuk Lymphoma*. 2017May; 58 (5):1258-1261.
4. Ambinder AJ, Hambley B, Shanbhag S, Merrill SA. Ibrutinib-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series from Johns Hopkins. *Am J Hematol*. 2019Nov; 94(11):E296-E299.
5. Cavallari M, Ciccone M, Falzoni S, Cavazzini F, Formigaro L, Di Virgilio F, et al. "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis after EBV reactivation and ibrutinib treatment in relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia". *Leuk Res Rep*. 2017Jan; 7(C):11-13.
6. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and Hscore. *Crit Care*. 2020 May; 24(1):1-9.
7. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Kenneth L McClain . UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-HYPERLINK> "https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history_widget" hemophagocytic-lymphohistiocytosis?source=history_widget Última actualización: 11 mayo 2020. Consultado en 29 septiembre 2021.
8. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477.
9. Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S, Herman SE, Butchar JP, Cheney C, et al. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1957-60.



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

Meningitis por Listeria: administración de gentamicina intraventricular y monitorización de concentraciones en líquido cefalorraquídeo

DÍEZ VALLEJO C, LÓPEZ NOGUERA Q, TORO BLANCH C, GRATACÓS SANTANACH L

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España)

Fecha de recepción: 02/02/2022 - Fecha de aceptación: 04/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400019>

RESUMEN

La Listeria continúa siendo una posible etiología de meningitis bacteriana en nuestro medio, siendo causa más frecuente en neonatos, ancianos o pacientes inmunodeprimidos. Debido a la gravedad y la mortalidad asociada, resulta de gran interés disponer de nuevas herramientas que permitan un manejo clínico y farmacológico más eficaz.

Presentamos un caso de meningitis por Listeria que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dada la escasa penetración de la gentamicina en el sistema nervioso central y

siendo ésta uno de los tratamientos de elección en las guías clínicas de referencia, se decide la administración de gentamicina intraventricular llevando a cabo una monitorización de concentraciones de gentamicina en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Debido a la alta variabilidad farmacocinética del paciente crítico, la monitorización de concentraciones en LCR de gentamicina tras su administración intraventricular puede resultar de gran utilidad para asegurar el alcance de concentraciones de fármaco que permitan una mayor eficacia del tratamiento.

Palabras clave: **Farmacocinética, administración intraventricular, gentamicina, Listeria, meningitis.**

Listeria meningitis: administration of intraventricular gentamicin and monitoring of concentrations in cerebrospinal fluid

SUMMARY

Listeria is currently a possible etiology of bacterial meningitis in our society, being one more frequent cause in neonates, elderly or immunosuppressed patients. Due to the severity and mortality associated, it is therefore very useful to have new tools that allow a more effective

clinical and pharmacological management.

We present a case of Listeria meningitis admitted to the Intensive Care Unit. Given the low penetration of gentamicin into the central nervous system and being one of the treatments of choice in the clinical reference guidelines, the

administration of intraventricular gentamicin was decided by monitoring the concentrations of gentamicin in cerebrospinal fluid (CSF).

Due to the high pharmacokinetic variability of the critically ill patient, monitoring CSF concentrations of gentamicin after intraventricular administration can be very useful to ensure the achievement of drug concentrations that allow greater treatment efficacy.

Key words: **Pharmacokinetics, intraventricular infusions, gentamicin, Listeria, meningitis.**

INTRODUCCIÓN

En España la meningitis bacteriana está causada principalmente por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*, aunque también están descritos otros microorganismos causantes como es la *Listeria spp*, siendo ésta más habitual en neonatos, ancianos o adultos inmunodeprimidos¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hombre de 62 años (98 kg, 1,71 m), sin factores de riesgo asociados, que consulta en Urgencias por cuadro de 3 días de evolución presentando malestar general, vómitos, diarrea, disartria, incontinencia urinaria, tendencia a la somnolencia e inestabilidad de la marcha.

Se realiza una analítica que objetiva leucocitosis (14,8 K/mcl), hiponatremia (127 mmol/l) y PCR elevada (8,0 mg/dl). La gasometría es normal, antígenos de *legionella* y *neumococo* en orina son negativos y PCR-SARS-CoV2 negativa. La radiografía de tórax muestra signos de neumonía bacteriana y se inicia ceftriaxona intravenosa (IV) 2g/24h. El segundo día de ingreso, debido a la escasa mejoría clínica, se realiza una punción lumbar observándose salida de líquido turbio, que resulta positivo a las 24h por *Listeria monocytogenes* (LM), motivo por el cual, el tercer día de ingreso, se cambia el tratamiento antibiótico a ampicilina 2g/6h y gentamicina 200 mg/12h.

Debido a un empeoramiento respiratorio y disminución de consciencia en las horas siguientes, se intuba al paciente e ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con trata-

miento IV con ceftriaxona 2g/24h (por sospecha de broncoaspiración), ampicilina 2g/4h y gentamicina 240 mg/24h.

Al ingreso del paciente en UCI se decide cambio de vía de administración de gentamicina a vía intraventricular, realizándose a través del drenaje ventricular externo (DVE) colocado para monitorizar presiones intracraneales. La pauta prescrita fue de 8 mg/2ml c/24h, dosis obtenida a partir de la dilución del vial de gentamicina de 40 mg/2ml con suero fisiológico (SF). En la primera administración vía intraventricular, se administra esta preparación de gentamicina 8 mg/2ml lentamente a través del DVE seguida de 2ml de SF para purgar la alargadera y se pinza el catéter durante 2 horas. Posteriormente se obtiene una muestra (1,5 ml) de líquido cefalorraquídeo (LCR) y se analiza la concentración de gentamicina, obteniéndose un resultado inesperadamente elevado de 480,26 mcg/ml. Ante la sospecha de que el volumen de purga sea insuficiente y la muestra analizada sea una parte de la dosis administrada que ha quedado en la alargadera, a partir de la siguiente administración se añade una segunda purga de 2 ml después de mantener pinzado el catéter durante 2 horas. Esta purga se retiene durante 1 hora más y al cabo de ese tiempo se extrae la muestra de LCR, obteniendo en esta ocasión una concentración de gentamicina de 12,86 mcg/ml (valor dentro de los límites de referencia¹). El día 5 de tratamiento se realiza una nueva monitorización para confirmar que el modo de administración es adecuado y que la concentración de gentamicina en LCR se encuentra dentro del rango deseado, obteniéndose un valor de 12,74 mcg/ml.

Tras 8 días de tratamiento con gentamicina (2 IV y 6 intraventriculares) y 6 semanas con ampicilina IV, el paciente evolucionó favorablemente, sin detectarse efectos adversos asociados al tratamiento. El paciente fue dado de alta de UCI después de 31 días considerando resuelta la meningitis por LM.

DISCUSIÓN

El tratamiento antibiótico de elección en meningitis por LM es ampicilina IV 2g/4h (3-6 semanas) considerando la adición sinérgica de gentamicina IV 5-7 mg/kg/día (durante la primera semana de tratamiento)².

Debido a la hidrofilia de los aminoglucósidos, la gentamicina no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, por lo que en este caso la administración intraventricular se considera adecuada para lograr concentraciones eficaces de gentamicina en sistema nervioso central (SNC)^{3,4}. Por otra parte, el volumen de distribución en el LCR en SNC es muy variable, ya que depende del tamaño ventricular y presenta alta variabilidad en el paciente crítico. La administración intraventricular asegura la distribución en todo el compartimento de LCR^{4,5}.

El concepto farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de antibióticos concentración y/o tiempo-dependientes es

también válido para su comportamiento en el SNC. Siendo la gentamicina un antibiótico concentración-dependiente, una concentración máxima (C_{max}) en LCR 10 veces igual o superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI) se considera suficiente para asegurar su eficacia^{4,5}. El índice PK/PD utilizado en aminoglucósidos es C_{max}/CMI >8-10²⁻⁴. Por tanto, los niveles de gentamicina obtenidos nos permitirían alcanzar un índice PK/PD adecuado para microorganismos con CMI igual o inferior a 1.

La posología recomendada de gentamicina intraventricular es de 4-10 mg/24h²⁻⁴. Algunos estudios sugieren que la distribución de gentamicina en el espacio intraventricular transcurre en 2h aproximadamente, motivo por el cual el DVE debe permanecer cerrado durante este tiempo. La extracción de muestra para analizar la C_{max} se debe realizar en el momento de su apertura^{4,6}.

La administración intraventricular logra concentraciones adecuadas en SNC con pequeñas dosis de fármaco, y por ello, la toxicidad esperada es menor³⁻⁵. La toxicidad más frecuentemente descrita es pérdida de audición, convulsiones, meningitis aséptica, eosinofilia en LCR y radiculitis^{3,4}. En nuestro caso no se detectaron efectos adversos, aunque la toxicidad podría ser subestimada en un paciente sedado.

Los antibióticos intraventriculares pueden conducir a una rápida esterilización del LCR en pacientes con meningitis y ventriculitis. Debido a la variabilidad farmacocinética del paciente crítico, la monitorización de antibióticos en LCR es una herramienta de gran utilidad para conseguir concentraciones eficaces y seguras.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Codina G, Cueto M, Echevarría JE, Vicente D. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología clínica. 36 Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema Nervioso Central. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011;29(2):127-134. ISBN 9788461431472.
- Mensa J, Soriano A, Marco F, López-Suñé E, et al. Guía Mensa de Terapéutica Antimicrobiana 2021. 31º Ed. Antares, 2021. ISBN 9788488825339.
- Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(1):27-36. Doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04080.
- Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies. Clin Microbiol Rev. 2020 Apr 29;33(3):e00190-19.
- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65.
- Kaiser AB, McGee ZA. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. N Engl J Med. 1975 Dec 11;293(24):1215-20.



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

Conversion of the etiology of autoimmune hemolytic anemia

GIMÉNEZ GINER S, LLOPIS ALEMANY A, PORTA OLTRA B, CLIMENTE MARTÍ M

Hospital Universitario Doctor Peset. Servicio de Farmacia. Valencia (España)

Fecha de recepción: 14/02/2022 - Fecha de aceptación: 05/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400020>

SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is disorder that involves the destruction of erythrocytes, differentiating between warm AIHA (WAIHA) with extravascular hemolysis mediated by IgG, cold agglutinin disease (CAD) with intravascular hemolysis mediated by IgM/Cd3 or mixed AIHA. Treatment of WAIHA consists of corticosteroids, immunoglobulins, rituximab, immunosuppressants, cyclophosphamide and splenectomy, whereas in CAD the response to corticosteroids is low.

The 46-year-old patient came to the emergency department with a drop of 4.5 hemoglobin points in 15 days, associated with tachycardia, muco-cutaneous pallor and dyspnea. After analytical parameters compatible with AIHA and Coombs test

Cd3+/IgM-, a diagnosis of CAD was made and rituximab and warm transfusion support were started. When intravascular haemolysis intensified, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and darbepoetin alpha were associated with no clinical improvement, later receiving bortezomib as third line and eculizumab due to refractoriness. The Coombs' test was repeated, with a result compatible with WAIHA and slight splenomegaly associated due to extravascular hemolysis, so a splenectomy was performed achieving stabilization of analytical parameters and allowing the patient to be discharged.

This clinical case evidences a conversion in the etiology of AIHA, with initial diagnosis of CAD since Coombs' test was Cd3+/IgG- and converted to WAIHA after 37 days of admission since Coombs' test changed to Cd3-/IgG+.

Key words: **Autoimmune hemolytic anemia, autoantibody, hemoglobin, rituximab, eculizumab.**

Conversión de etiología de anemia hemolítica autoinmune

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AIHA) es una patología que conlleva la destrucción de eritrocitos, diferenciando entre AIHA por anticuerpos calientes (WAIHA) con hemólisis extravascular por IgG, AIHA por crioaglutininas (CAD) con hemólisis intravascular por IgM/Cd3 o AIHA mixtas. El tratamiento de AIHA por anticuerpos calientes consiste en corticoides, inmunoglobulinas, rituximab, inmunosupresores, ciclofosfamida y esplenectomía, mientras que en AIHA

por crioaglutininas la respuesta a corticoides es baja.

La paciente de 46 años acudió a urgencias con caída de 4,5 puntos de hemoglobina en 15 días, asociando taquicardia, palidez y disnea. Tras parámetros analíticos compatibles con AIHA y test de Coombs Cd3+/IgM- se diagnosticó de CAD e inició rituximab y transfusiones con calentador. Ante una intensificación de la hemólisis intravascular se asoció inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y darbepoetina alfa

sin mejoría clínica, recibiendo posteriormente bortezomib como tercera línea y eculizumab ante refractariedad. Se repitió el test de Coombs evidenciando en ese momento un diagnóstico por WAIHA, con ligera esplenomegalia asociada a la hemólisis extravascular, por lo que se realizó una esplenectomía alcanzando una estabilización de los parámetros analíticos y permitiendo el alta de la paciente. Este caso clínico evidencia una conversión en la etiología de la AIHA, con diagnóstico inicial de CAD ante test de Coombs Cd3+/IgG- y cambio a WAIHA después de 37 días de ingreso ante Coombs Cd3-/IgG+.

Palabras clave: **Anemia hemolítica autoinmune, autoanticuerpo, hemoglobin, rituximab, eculizumab.**

INTRODUCTION

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a type of anemia produced by autoantibodies that react against erythrocyte antigens, leading to their destruction. Depending on the optimal reaction temperature of the autoantibodies, it is classified in warm AIHA (WAIHA; 37°C), mediated by IgG with predominant extravascular hemolysis; cold agglutinin disease (CAD; 4°C), mediated by IgM and Cd3 with predominant intravascular hemolysis; and mixed AIHA with both antibodies¹.

Physical examination usually reveals muco-cutaneous paleness and jaundice, and is accompanied by decreased hemoglobin (Hb), increased total serum bilirubin (BST), increased lactate dehydrogenase (LDH), and absence of haptoglobin¹.

The initial treatment of WAIHA consists of corticosteroids with the possibility of association with intravenous immunoglobulins or plasmapheresis, resorting to off-label rituximab, immunosuppressants or cyclophosphamide boluses and splenectomy in case of refractoriness. In CAD, the response to corticosteroids is low and rituximab is started in the first line¹.

CASE DESCRIPTION

A 46-year-old female kidney transplant recipient came to the emergency department for haemolytic anaemia study after a drop of 4.5 Hb points in 15 days. She presented with an initial picture of regular tachycardia, muco-cutaneous pallor, asthenia, dyspnea of two weeks' evolution and hypotension. Laboratory tests showed Hb 7.1 g/dl, BST 2.4 mg/dl, LDH 546 IU/l and undetectable haptoglobin.

After a positive Coombs' test with a positive monospecific test for Cd3 and negative for IgG compatible with a diagnosis of CAD, off-label rituximab 375 mg/m²/week was started as first line with warm transfusion support. When intravascular haemolysis intensified, it was combined with intravenous immunoglobulin (1 g/kg/day for 2 days), daily plasmapheresis with in-line blood warmer and darbepoetin alpha 150 mcg once weekly. After several days without cli-

nical improvement, third line with off-label bortezomib (1.3 mg/m² days 1, 4, 8 and 11 of a 21-day treatment cycle) was initiated and darbepoetin alpha was increased to 300 mcg once weekly. However, episodes of very severe refractory intravascular haemolysis continued and a fourth line of eculizumab 900 mg once weekly was initiated.

Given the therapeutic failure and evolution of AIHA to Hb 3.4 g/dl, BST 4.35 mg/dl and LDH 509 IU/l, Coombs' test was repeated, with a positive monospecific test for panagglutinin IgG and cryoagglutinin not significant, with a result compatible with WAIHA. At this point, transfusion support was adjusted for at room temperature transfusion (with no warmer) and a thoracic-abdominal CT scan was performed, which detected slight splenomegaly associated with extravascular haemolysis processes, so a splenectomy was performed on the patient.

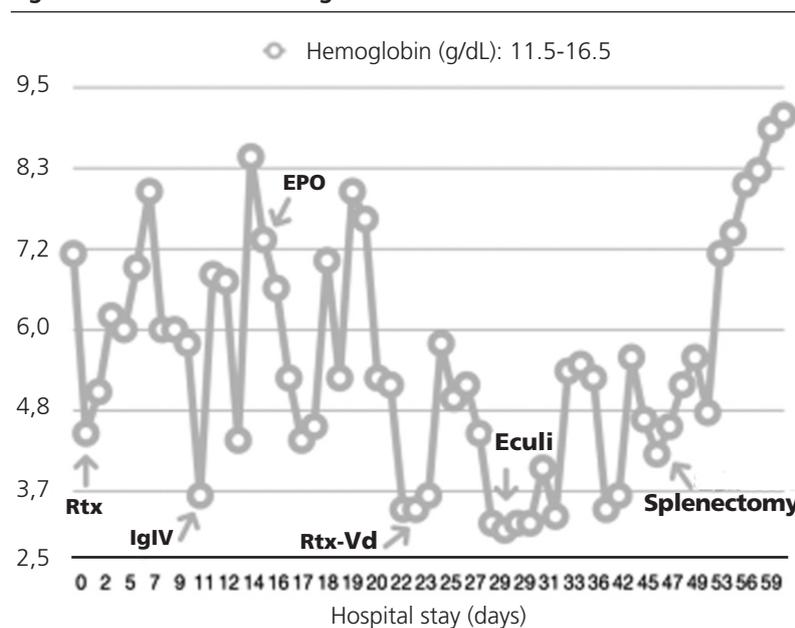
After surgery, there was a clear decrease in BST (1.47 mg/dl) and LDH (454 IU/l) but not in Hb (4.8 g/dl), and a second cycle of immunoglobulins (1 g/kg/day for 5 days) was required to show a clear improvement in the analytical parameters (Hb 7.1 g/dl, BST 0.56 mg/dl). Twelve days after surgery, the patient was discharged with a diagnosis of autoimmune haemolytic anaemia due to warm antibodies and an analytical stabilization of the parameters at Hb 9.1 g/dl, BST 0.60 mg/dl and LDH 391 IU/l. The evolution of hemoglobin levels is shown in figure 1.

DISCUSSION

AIHA is a type of acquired anaemia with a low incidence of 1-3 cases per 100,000 patients/year. Diagnosis by immunohaematology will be fundamental, as it allows differentiation between AIHA due to warm antibodies or cryoagglutinins and thus the required supportive treatment or the possibility of response to corticosteroids in the first line².

Scientific evidence on the best therapeutic approach is limited and without approved therapeutic indication (off-label), as there are clinical consensus guidelines but they are based on clinical case reports. Rituximab is the most studied and effective treatment for AIHA regardless of the mechanism of haemolysis, accompanied by splenectomy in case of extravascular haemolysis. The use of oral immunosuppressants (mycophenolate mofetil and sirolimus), cyclophosphamide boluses or azathioprine has been relegated to a third line since the introduction of rituximab in the treatment of AIHA³. Bortezomib has been postulated as a treatment in subsequent therapeutic lines given its interference with the antigen-antibody presentation process, with evidence of clinical cases in which it achieves stabilization of analytical parameters, but not always a disappearance of the antibody titer⁴. Finally, eculizumab has also made inroads in the treatment of cryoagglutinin or mixed AIHA, given its similar pathophysiological mechanism to the intravascular haemolysis that occurs in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria or haemolytic uraemic syndrome for which it has an approved indication. As a consequence of its effect on terminal complement, eculizumab has demonstrated

Figure 1. Evolution of hemoglobin levels



Vd: bortezomib; Eculi: eculizumab; EPO: darbepoetin alpha; IgIV: intravenous immunoglobulin; Rtx: rituximab.

an improvement in haemolytic parameters in several clinical cases⁵⁻⁷, a benefit that was also significant in the phase 2 DECADE trial⁸.

In the case of our patient, the initial diagnosis was CAD given the positive Coombs' test with a positive monospecific test for Cd3 and negative for IgG; but after 37 days of admission, a conversion in the etiology of WAIHA was evidenced by repeating the positive Coombs' test, this time with a positive monospecific test for panagglutinin IgG and non-significant cryoagglutinin. Currently, no history of a change in the etiology of AIHA has been reported in the literature.

Another peculiarity of the case is the patient's history of renal transplantation and the maintenance of tacrolimus blood concentration in therapeutic range, given the intense changes in the patient's haematocrit and the extensive binding of the immunosuppressant to erythrocytes, which leads to a lower concentration of the drug, but with proportionally higher activity as the free fraction increases⁹. This highlights the need to increase the frequency of pharmacokinetic monitoring in patients with moderate-to-severe anaemia, as well as the need to adjust the therapeutic range of the immunosuppressant in patients with intense haematocrit changes¹⁰.

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

BIBLIOGRAPHY

1. Liebman, HA. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):351-359.
2. Hill, QA. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 Feb;176(3):395-411.
3. Reynaud, Q. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):304-13.
4. Muhsen, IN. Bortezomib for immune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019 Jun 10;S1658-3876(19)30051-2.
5. Röth, A. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3885-6.
6. Gupta, N. Long-term response of refractory primary cold agglutinin disease to eculizumab therapy. *May 2013; Annals of Hematology* 93(2).
7. Shapiro, R. Eculizumab as a bridge to immunosuppressive therapy in severe cold agglutinin disease of anti-Pr specificity. *Clin Case Rep.* 2015 Nov;3(11):942-4.
8. Röth, A. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv.* 2018 Oct 9; 2(19): 2543-2549.
9. Prograf®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61006/FT_61006.pdf.
10. Sikma, MA. Unbound Plasma, Total Plasma, and Whole-Blood Tacrolimus Pharmacokinetics Early After Thoracic Organ Transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jun;59(6)-771-780.



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

Notificação de reações adversas a medicamentos e implicações na gestão de stocks de uma farmácia de ambulatório hospitalar

MARTINS C, BERENGUER M, GONÇALVES R, VIEIRA D

Serviços Farmacêuticos. Centro Hospitalar Universitário do Algarve, E.P.E. (Portugal)

Fecha de recepción: 18/08/2022 - Fecha de aceptación: 01/09/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400021>

Sr. Diretor:

A Farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do doente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos¹.

A intervenção do farmacêutico que contacta diretamente com o doente em regime de ambulatório é de elevada importância, pois a deteção e notificação de reações adversas a medicamentos (RAMs) proporciona um enorme contributo na qualidade dos tratamentos instituídos e consequentemente na qualidade de vida dos doentes.

Em Portugal os medicamentos cedidos em contexto de ambulatório hospitalar, são obrigatoriamente prescritos por Denominação Comum Internacional (DCI), e nunca pela designação comercial do fármaco²⁻⁴. A aquisição dos medicamentos consumidos em ambiente hospitalar é feita por DCI, por aquisição centralizada ou por concurso interno do hospital, sendo que o critério de adjudicação é a proposta economicamente mais vantajosa^{5,6}. Tal facto implica que sempre que existam medicamentos genéricos com custo mais baixo obrigatoriamente são esses que têm que ser adquiridos e usados.

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto⁷, na sua atual redação, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos genéricos está sujeita às mesmas disposições legais dos outros medicamentos, estando dispensada a apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos desde que demonstrada a bioequivalência, com base em estudos de biodisponibilidade ou, quando estes não forem adequados, a equivalência terapêutica por meio de estudos de farmacologia clínica apropriados (estes testes seguem estritamente o disposto nas normas comunitárias) ou outros a solicitar pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

A notificação de uma RAM a um medicamento (genérico ou original) permite ao hospital desencadear um con-

curso para a aquisição da alternativa terapêutica (no caso concreto outro medicamento genérico ou mesmo o medicamento de marca com o mesmo princípio ativo) que não provoque no doente em concreto a RAM notificada. Por vezes, pode surgir a necessidade de se testar mais do que uma alternativa até encontrar o medicamento que não cause a RAM. Na sua impossibilidade, poderemos concluir que a RAM resulta do princípio ativo e nessas situações o médico deverá alterar a prescrição para um equivalente terapêutico ou outro fármaco de uma linha terapêutica diferente para a indicação concreta.

A variabilidade de marcas disponibilizadas depende de questões orçamentais, ou mesmo de indisponibilidade do medicamento por parte do laboratório ao qual foi adjudicado, o que implica a aquisição ao segundo classificado ou mesmo a elaboração de concursos para alguns meses e não concursos anuais.

Constatou-se que a maioria das RAMs notificadas ocorreram com medicamentos genéricos (maioritariamente com o medicamento utilizado no tratamento do cancro da mama – anastrozol), sendo que as mesmas poderão estar relacionadas com a formulação dos comprimidos, nomeadamente com os excipientes utilizados, dado que as doentes ao mudarem de marca comercial melhoraram da sintomatologia apresentada.

De salientar, igualmente, as RAMs relacionadas com o uso de Imatinib, o qual está relacionado fundamentalmente com o tipo de revestimento dos comprimidos, atendendo às queixas apresentadas pelos doentes, e à descrição das características do comprimido, comercializado por uma das empresas que tem AIM de um medicamento genérico, onde é referido que “o medicamento tem revestimento, mas para os doentes que não possam engolir os comprimidos revestidos por película, os comprimidos podem ser dissolvidos num copo de água não gaseificada ou sumo de fruta”⁸.

A execução destas notificações permitiu aos Serviços Farmacêuticos obter fundamentação plausível para que nos processos de adjudicação fosse possível adquirir os medicamentos melhor tolerados pelos doentes, apesar de poderem apresentar custos mais elevados, contribuindo deste modo para uma melhoria na adesão e consequentemente na eficácia do tratamento, bem como na qualidade de vida do doente. Estas aquisições de diferentes marcas comerciais, consoante a resposta aos tratamentos apresentadas pelos doentes em que foi notificada a RAM, exige um controlo mais rigoroso das existências, sendo normal que possamos ter várias marcas comerciais do mesmo princípio ativo.

Com a medida implementada de aquisição da marca comercial do medicamento melhor tolerado pelo doente, implica uma gestão rigorosa das existências de modo a dar cumprimento a esta premissa.

Consequentemente, deve ser considerado de primordial importância o papel do farmacêutico na notificação de RAMs a diferentes medicamentos, o que vai permitir otimizar os tratamentos e consequentemente melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Conflicto de intereses: Os autores declaram não ter conflito de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia.
2. Despacho n.º 13382/2012, Diário da República, 2.ª série, n.º 198, de 12 de outubro de 2012.
3. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar, Circular Normativa INFARMED, n.º 01/CD/2012, de 30/11/2012.
4. Portaria n.º 210/2018, Diário da República, 2.ª série, n.º 61 de 27 de março de 2018.
5. Circular Informativa Conjunta n.º 013/2021/INFARMED/ACSS/SPMS, de 04/010/2021.
6. Despacho n.º 16206/2013, Diário da República, 2.ª série, n.º 242, de 13 de dezembro de 2013.
7. Decreto-Lei n. 176/2006, Diário da República 1.a série, n.º 167-30 de Agosto de 2006.
8. RCM Imatinib Farnoz 100 mg comprimidos revestidos por película. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido 09/05/2022).



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

Más allá del síndrome de intolerancia a múltiples drogas

SCOLARI MJ

Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Británico de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 07/01/2022 - Fecha de aceptación: 10/02/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400022>

Estimado Director:

Es bien conocido, que el empleo de medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, lleva aparejados dos tipos de efectos indisolubles: los terapéuticos y los efectos adversos (comúnmente referidos como reacciones adversas a medicamentos –RAM–). Por supuesto, los primeros suponen un beneficio para el paciente y son siempre buscados, en tanto que los segundos son indeseables. Las acciones de farmacovigilancia son las encargadas de la detección, análisis y notificación de las RAM¹.

Cuando uno revisa fichas de notificación y/o reportes de caso de RAM, es frecuente observar que cada paciente "caso" experimenta uno o más efectos adversos a un medicamento determinado. Dependiendo del impacto de la RAM que se quiere reportar o publicar puede existir un sesgo de detección de efectos adversos de menor jerarquía, causados por otros fármacos, que desvía la atención del notificador. Sin embargo, si se asume que el notificante realiza su labor con responsabilidad y compromiso podría decirse que la probabilidad de que esto último ocurra es baja. Por ende, puede asumirse que lo habitual es que por cada paciente se detecten y/o reporten una o más RAM asociadas a un fármaco. Esta visión simplista parece volverse más compleja en el caso de la polifarmacia donde la probabilidad de detectar efectos adversos a más de un fármaco aumenta². Pero, aun en ese caso, en el análisis de las RAM, es común asociar cada una de ellas a un fármaco dado según su expresión. Una vez detectado el medicamento causal de la RAM, suele bastar con la suspensión del mismo o la disminución de su dosis para contrarrestar los efectos manifestados, o bien pueden emplearse antídotos o tratamientos de sostén, según la gravedad del caso. Cuando es necesario suspender un medicamento, en general, la reexposición al mismo se intenta evitar, excepto que la relación riesgo-beneficio sea holgadamente favorable en el contexto del paciente. Sin embargo, si no existe posibilidad de suspender el tratamiento al momento de la RAM, éste suele continuar con un medicamento que cumpla con los mismos objetivos terapéuticos, idealmente de naturaleza química o farmacológica distinta, al que causó la reacción. Esta conducta, se sustenta en la presunción de que la probabilidad de que ocurra la RAM que motivó la suspensión es baja con el nuevo medicamento. Considerando que cada fármaco

posee intrínsecamente la probabilidad de causar reacciones adversas, es posible que ocurran nuevos eventos con la segunda droga. Según el perfil de seguridad del medicamento incluso podría suceder la misma RAM que motivó la suspensión. Tomando elementos de estadística básica sabemos que la probabilidad de que un paciente posea una RAM cualquiera a un medicamento A (Pa) y, además, a un medicamento B (que lo reemplaza, Pb) es menor que la de los fármacos por separado según $P_{ab} = P_a \cdot P_b$ (donde P_{ab} es la probabilidad de padecer una RAM con el medicamento A y, además, con el B). Tanto menor será si ponemos la condición adicional de que la RAM sea la misma con ambos medicamentos. Esta visión simplificada, sirve de base para plantear la hipótesis que motiva la presente carta: "La ocurrencia de múltiples RAM a medicamentos diferentes, en un mismo paciente, constituye un síndrome o condición particular".

Le presento el caso de una paciente de sexo femenino de 50 años de edad, con antecedente de síndrome antifosfolípido, linfoma no Hodgkin tipo B (actualmente libre enfermedad) e infección por SARS-CoV-2 en mayo 2021 sin requerimiento de internación. Medicación habitual: clonazepam 2 mg/día y acenocumarol 2 mg de lunes a viernes y 3 mg sábados y domingos. Ingresó con diagnóstico de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Inicia tratamiento con cefazolina 2g c/8 horas. A la cuarta semana de tratamiento evoluciona con bicitopenia (plaquetopenia y leucopenia), por lo que se rota a vancomicina 1 g c/12 horas. Tras 2 días de tratamiento se observa insuficiencia renal aguda ($Clearance$ de creatinina = $47,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$), por lo que se decidió rotar a daptomicina. A continuación, se detectó en laboratorio control una creatina fosfoquinasa superior a 70.000 U/L luego de una semana de tratamiento con daptomicina. Se optó, entonces, por continuar con linezolid 600mg c/12 horas, observándose elevación de transaminasas (GOT = 700 U/L y GPT = 250 U/L) a las 48 horas. Finalmente se decidió instaurar trimetoprima-sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas y seguimiento ambulatorio. Sin hacer juicio de las decisiones terapéuticas, el escenario de esta paciente es, sin dudas, interesante. Si se considera que fue expuesta a 5 antibióticos sin relación estructural ni farmacológica padeciendo RAM con 4 de ellos, cabe pensar en la posibilidad de una predisposición aumentada a padecer efectos adversos

en esta paciente. La pregunta es “¿Por qué?” ¿Existen factores predisponentes para este tipo de cuadro? ¿Será posible predecirlo? ¿Puede considerarse como una entidad patológica? La revisión de datos en la base Vigiacess® de la OMS muestra una incidencia para cada RAM descrita con el siguiente porcentaje: 0,75% para la bicitopenia por cefazolina (probabilidad de ocurrencia = 0,0075), 9% para la falla renal por vancomicina (probabilidad = 0,09), 10% para la hipercikemia por daptomicina (probabilidad = 0,1) y 1% para la elevación por transaminasas por linezolid (probabilidad = 0,01). Suponiendo que los eventos son mutuamente excluyentes y considerando a los medicamentos como únicos causales de las RAM observadas, usted podrá inferir que la probabilidad de que ocurran las 4 reacciones de manera consecutiva es realmente baja (probabilidad = 6,75.10⁻⁷). Esta simple observación, me motiva a sugerir a nuestros colegas a considerar a los pacientes con múltiples reacciones adversas, atribuibles a medicamentos no relacionados y que, además, impactan en diversos sistemas de órganos, como una entidad única, exhortándolos a registrar y publicar los casos de esta naturaleza. Varios autores han descrito dos síndromes que podrían estar en línea con la visión propuesta: *multi-drug intolerance syndrome* (MDIS) y el *multi-drug allergy syndrome* (MDAS)³⁻⁵. Éste último se desarrolla por un mecanismo netamente inmunológico y presenta los signos y síntomas de una reacción alérgica, en pacientes expuestos a por lo menos 2 medicamentos diferentes y no relacionados. En tanto, que el MDIS no tendría una base inmunológica clara. Sin embargo, algunos autores han propuesto mecanismos mediados por autoanticuerpos y mecanismos pseudo alérgicos^{3,4}. De hecho, la signo-sintomatología del MDIS está descrita en la literatura como reacciones similares a la de una alergia, especialmente en piel, asociada con algunos síntomas sistémicos como la cefalea, la hipertensión, reflujo gástrico, entre otros³. Más aún, MDAS y MDIS son difíciles de distinguir sin un estudio de anticuerpos específicos. Los medicamentos mayormente involucrados en el MDIS son los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos, antihipertensivos y otros de menor jerarquía. Mi propuesta es invitar a la comunidad sanitaria a pensar en una posible tercera

entidad despojada de cualquier consideración inmunológica, dado que lo que aquí describo es difícilmente asociable a un mecanismo que involucre anticuerpos. Esto podría suponer un síndrome “sin memoria” que no se reproduce necesariamente luego de la reexposición, idiopático, potencialmente causado por casi cualquier tipo de fármaco. Lo cual es importante porque, de confirmarse dicha entidad, no habría necesidad de acotar el arsenal terapéutico, frente a una necesidad futura, como suele pasar el MDAS y el MDIS.

Queda en el tintero la posibilidad de un efecto nocebo del cual no hay rastros en la historia clínica de la paciente. Además, es complejo pensar que tal efecto pueda afectar a sistemas de órganos para los que no se espera que la psiquis pueda modificar su funcionamiento en los tiempos descritos.

A modo de cierre, vuelvo a convocar a los profesionales sanitarios a poner una mirada diferente en los pacientes enmarcados en el escenario detallado, a fin de sentar las bases de un nuevo síndrome probablemente no caracterizado a la fecha.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. 2004.
2. Gace H. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Rev Med Clin Condes.* 2012;23(1):31-35.
3. Behera SK, Das S, Chengappa KG, Xavier AS, Selvarajan S. Multiple Drug Intolerance Syndrome: An Underreported Distinct Clinical Entity. *Curr Clin Pharmacol.* 2019;14(2):84-90. doi:10.2174/1574884713666181112125714.
4. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: Epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy.* 2018;73(10):2012-2023. doi:10.1111/all.13440.
5. Omer HM, Hodson J, Thomas SK, Coleman JJ. Multiple drug intolerance syndrome: a large-scale retrospective study. *Drug Saf.* 2014;37(12):1037-1045. doi: 10.1007/s40264-014-0236-x.



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

Importancia de las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes en el ecosistema sanitario

REGUERAS E¹, TORRES LM², VERGÉS J³

1 Universidad de Navarra, Madrid. SEMDOR

2 Universidad de Cádiz. Hospital Puerta del Mar. SEMDOR. Asociación Andaluza del Dolor

3 OAFI y AECOSAR

Fecha de recepción: 15/03/2022 - Fecha de aceptación: 15/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400023>

Señor Director:

Estamos en un entorno cambiante que afectará también al modelo socio-sanitario de los próximos años. Dos actores principales en el ecosistema sanitario son, sin duda, las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes. Con el objetivo de conocer las funciones, su impacto y la evolución de este tipo de organizaciones se realizó un coloquio en la Universidad de Navarra de Madrid con representantes de prestigio de ambos tipos de instituciones. De este evento hemos extraído algunas conclusiones relevantes que nos ayudarán a conocer con mayor claridad los cambios y retos que se han de afrontar en la sanidad durante los próximos años.

La principal función de las sociedades científicas gira en torno a la ciencia y el conocimiento. En concreto, la misión de las sociedades científicas es la de enseñar y aprender ciencia. En la medida que las sociedades se aproximan más a esta función tienen más impacto mientras que cuando se alejan de su misión científica pasan a convertirse en irrelevantes ya que no cumplen su función primordial.

En este mismo sentido, las asociaciones de pacientes en España han empezado a tener un impacto y ser relevantes en los años más recientes.

El sistema sanitario como el español, que ha sido tradicionalmente potente y admirado en el mundo, ha tenido una carga asistencial creciente, fundamentalmente debido a la alta y creciente prevalencia de las enfermedades crónicas. La cronicidad se asocia inevitablemente a un aumento de costes para el sistema y es ahí donde el sistema sanitario español está empezando a presentar sus debilidades. La respuesta a las patologías agudas sigue siendo excelente mientras que el manejo y control de los pacientes crónicos son un reto al que el sistema no llega a dar una respuesta adecuada.

En este entorno, el desarrollo de las asociaciones de pacientes son actores cada vez más importantes en el ecosistema sanitario ya que los pacientes pueden tomar conciencia de su enfermedad, estar mejor formados e informados y ahorrar dinero al propio sistema de salud.

“Un paciente informado evoluciona mucho mejor y ahorra costes al sistema”

Los pacientes se hacen responsables de su enfermedad y de su tratamiento. El papel del paciente, sobre todo en las pa-

tologías crónicas, es por tanto vital para alcanzar el éxito terapéutico y la reducción del gasto sanitario a medio y largo plazo.

La educación del paciente es, por tanto, una misión estratégica de las asociaciones de pacientes que facilitan la toma de decisiones, así como la comprensión de las opciones terapéuticas que el médico pueda ofrecer.

Una parte importante del tiempo del médico debería dedicarse a la educación del paciente, así como a gestionar sus expectativas. Es clave que el paciente entienda perfectamente su situación actual, las opciones de tratamiento disponibles y cuál puede ser el resultado de dichos tratamientos. Con todo ello el paciente junto al médico puede decidir y comprometerse con las terapias prescritas.

“La decisión del tratamiento también depende de que el paciente quiera y pueda seguirlo, para ello debe estar educado”

Por tanto, la misión de ambas organizaciones es la educación y formación científica a médicos y pacientes, por lo que tienen muchas sinergias y actividades conjuntas. En las sociedades científicas es frecuente ofrecer información a los pacientes y se les invita a participar en los congresos científicos o jornadas. Las asociaciones de pacientes, por su lado, están interesadas en poder relacionarse con las sociedades científicas a través de convenios o acuerdos.

Las 3 ideas clave serían: Educar, dedicar tiempo al paciente y mejorar la atención al paciente crónico.

“El problema de la cronicidad es una amenaza seria para el sistema sanitario”

En los últimos años se ha centrado mucha atención y recursos a patologías como el cáncer, pero se han desatendido patologías crónicas como la artrosis “La calidad de vida de un paciente con artrosis es peor que la de un paciente con cáncer”.

La cronicidad es el gran problema del sistema y de la sociedad. En las décadas anteriores, los pacientes se resignaban a su enfermedad crónica y renunciaban a mejorar su calidad de vida. Hoy en día, los pacientes crónicos no quieren reducir su calidad de vida y demandan, cada vez más, una atención y tratamiento que mejoren su funcionalidad y nivel de actividad.

Las enfermedades crónicas son una carga muy importante para el sistema sanitario tanto a nivel asistencial (visitas repetidas a varios especialistas o a médicos de primaria) así como a nivel de coste (tratamientos, terapias invasivas, etc.) y se detecta que al sistema actual no soporta y no puede financiar de forma adecuada la atención al paciente crónico.

Las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes alertan de este problema a las autoridades sanitarias, pero es evidente que, para abordar este reto, se requiere un planteamiento de pacto sanitario a nivel nacional dejando de lado intereses políticos o cortoplacistas. Las autoridades sanitarias deberían levantar la mirada más allá del gasto inmediato y poner en marcha políticas que hagan sostenible el sistema y el gasto sanitario a medio y largo plazo.

El reto de la cronicidad necesita ser abordado de forma multidisciplinar y las autoridades sanitarias deberían de contar con los pacientes y las sociedades científicas como socios que se sientan en el mismo lado de la mesa con el objetivo común de resolver el problema el paciente crónico. Sin embargo, la sensación parece ser que las autoridades sanitarias están más centradas en la contención o reducción del gasto a corto plazo.

Ante este entorno, ambas organizaciones (asociaciones de pacientes y sociedades científicas) se ofrecen para ayudar, pero al mismo tiempo no se cansan de plantear las reivindicaciones que son necesarias, presentando tanto los problemas a los que se enfrentan médicos y pacientes como las soluciones y propuestas para abordarlos.

“Todos somos pacientes”

Un ejemplo ilustrativo podría ser la forma en la que se decide la desfinanciación de determinados tratamientos que afectan a pacientes crónicos para los que no existe una alternativa terapéutica. Las autoridades sanitarias deberían contar, de forma sistemática, con la opinión de los pacientes y de las sociedades científicas. Los primeros porque son los más afectados por las decisiones sanitarias, los segundos por ser los expertos científicos que más saben sobre la patología, su evolución y su tratamiento.

“Las autoridades sanitarias, sociedades científicas y asociaciones de pacientes deben sentarse en el mismo lado de la mesa”

Por último, se importante destacar y defender el papel clave de la industria farmacéutica en el ecosistema sanitario.

Son entidades privadas pero que invierten todos sus esfuerzos en alcanzar la mejoría y curación de los pacientes. Sin duda, el reciente ejemplo del desarrollo de las vacunas contra el COVID-19 ha evidenciado que la innovación, investigación y desarrollo son claves para mejorar y alargar la vida de los pacientes. Es necesario acabar con la demonización de empresas que dedican todos sus recursos a ofrecer soluciones sanitarias y reconocer su valor para la sociedad y para el sistema sanitario.

“Evolución del sistema sanitario: hacia donde vamos”

Estamos viviendo una época de cambios tremendos que impactan también en el mundo sanitario. Dentro de estos cambios, hay dos que pueden marcar el camino hacia el futuro que son: medicina preventiva y la medicina regenerativa. En la actualidad, la atención sanitaria se centra en el tratamiento y curación de patologías. En la medida en la que se desarrolle más la prevención, será menos necesaria la curación. Así mismo, la regeneración de tejidos supondrá también una alternativa al tratamiento del tejido u órgano dañado, que será sustituido por uno “nuevo” sin daño.

La prevención está todavía por desarrollar y será clave en los años venideros. Es una herramienta poderosa porque reduce o retrasa la patología lo que resulta en una mejor calidad de vida, una mayor longevidad y menores costes para el sistema. Sin embargo, es evidente que la prevención es una asignatura pendiente en España. Quizá porque la implementación de políticas de prevención supone un coste inmediato mientras que el resultado no produce a largo plazo por lo que el coste-beneficio a corto plazo es negativo. En este sentido, las asociaciones de pacientes centran una parte importante de sus recursos en la educación en prevención, siempre utilizando contenidos científicos y basados en la evidencia. Así mismo, las sociedades científicas ofrecen soporte científico a estas asociaciones para abordar esta educación en la prevención.

“La prevención es una asignatura pendiente del sistema sanitario en España”

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



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



Si lo que hacemos hoy no es un hito en el futuro, es que no es suficientemente bueno.

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.





La imagen mostrada contiene modelos y se utiliza exclusivamente para fines ilustrativos. Janssen-Cilag, S.A. © JC 2020

EM-47020 - Noviembre 2020

Creando un futuro en el que las enfermedades sean cosa del pasado

Somos Janssen, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. Nuestro compromiso es proporcionar grandes descubrimientos e innovaciones médicas significativas. Colaboramos con pacientes, cuidadores y profesionales de la salud para que algún día las enfermedades más temidas solo se encuentren en los libros de historia.

