

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 34 N°1 2024

Editoriales

Una visión estratégica de los medicamentos biosimilares: enfoque nacional –y europeo– para inspirar a otras regiones

Cruz Martos E, Río-Álvarez I. 5

“Eres el artista de tu vida... no le des el pincel a nadie”

Sepúlveda Maldonado, ME 8

Originales

Immediate release fentanyl. Real world data on abuse and dependence in Spain

González-Bermejo D, Rodríguez-Pascual A, Rayón-Iglesias P, Montero-Corominas D, Huerta-Álvarez C . . . 11

Review of carbapenemics de-escalation in extended-spectrum β -lactamases producing enterobacteriaceae urinary tract infections in clinical practice

Salas Perez JM, Beltran Garcia M, Romero Gonzalez M, Sandoval Fernandez Del Castillo S, Moya Martin M, Calleja Hernandez MA 19

Evaluación del perfil de seguridad del medicamento tocilizumab en pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19

Rosado-Hernández F, Maza-Larrea JA, Peredo-Gómez KM, Vázquez-Rangel A, Rojas-Velasco G 21

Estudio del uso de medicamentos con indicación off-label en pacientes pediátricos intrahospitalarios en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla

Castro Bolívar JF, Barrios Araujo AM, Nigrinis Pérez AI. 27

Estudio observacional retrospectivo de eventos adversos asociados al tratamiento de COVID-19.

Buendía Bravo S, Serna Romero O, Cruz Cruz T. 35

Satisfacción y calidad asistencial de la Telefarmacia durante la pandemia por COVID-19 en un hospital de primer nivel

Tajes-González YM, Cachafeiro-Pin AI, Villaverde-Piñero L, Castro-Rubiños C, Soto-Mallo B . . . 41

Comparación de ambos criterios diagnósticos de malnutrición ESPEN y GLIM en pacientes institucionalizados

Massagués C, Alonso I, Achaques M 46

Complicaciones gastrointestinales asociadas a quimioterapia de acondicionamiento para trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple

Del Estal Jiménez J, Vuelta Arce M, Talarn Forcadell C, Sanjuán Belda A, Canadell Vilarrasa L 53

Aplicabilidad de la herramienta “Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico” en el ámbito socio-sanitario

Cachafeiro Pin AI, Tajes González YM, Villaverde Piñero L, Castro Rubinos C 59

Estudio de mortalidad de pacientes en tratamiento con digoxina y trazodona

Peluso Pellicer A, Company Albir MJ, Cebrián Lara L, Murcia Soler M, Broseta Solaz R, Sánchez Alcaraz A . . . 63

Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña

Carvajal-Sánchez MA, Nájera-Pérez MD, Plaza-Aniorte J, Hernández-Sánchez M, Pacheco-López P, León-Villar J. . . 67

Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/mL

Lafarga-Lapieza V, Meroño-Saura MA, Colastra-Ugena E, Portela-Sotelo A, Díaz-Barreda MD, Barreda-Hernández D 73

Casos clínicos

Tocilizumab en el tratamiento de la esclerosis sistémica difusa. A propósito de un caso

Sáez-Torres de Vicente M, Apolo Carvajal FE 78

Seguridad y eficacia de blinatumomab en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda B en recaída/refractaria: a propósito de un caso

Cazorla Poderoso L, Merchante Andrés M, Hernández Mata CF, Aulés Leonardo A 80

El papel de anakinra en la fiebre mediterránea familiar

Tejedor Tejada E, Angerri Nadal M. 85

Aplasia medular asociada a osimertinib: a propósito de un caso

Mir Cros M, Rius Perera J, Gilabert Sotoca M, Mangues Bafalluy I 87

Insulin eye drops for refractory corneal epithelial defects. A case series

Lorente-Pascua J, Lao-Domínguez FA, Fobelo-Lozano MJ, García-Bernal AM 89

Mucormicosis maxilofacial: a propósito de un caso

Mora Herrera C, Palomeque Alonso A. 92

Protocolo de desensibilización para adalimumab en artritis psoriásica

Juliá-Luna FJ, Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD. 95



**Haciendo
posible lo
imposible.**

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®



ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

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

DIRECTOR

Raúl Ferrando Piqueres, PhD, PharmD.

Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)
director@revistadelaoafil.org

DIRECTOR HONORARIO

Enrique Soler Company, PhD, PharmD.

Valencia (España)

COMITÉ EDITORIAL

José María Alonso Herreros

Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)

Aldo Álvarez-Risco

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

Francisco José Araujo Rodríguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

Aida Batista

Centro Hospitalar do Médio Ave. EPE (Portugal)

Mario Borjes Rosa

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

Patrícia de Carvalho Mastroianni

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP. Araraquara/SP (Brasil)

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco.
Universidad de Guadalajara (México)

Anxo Fernández Ferreiro

Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

Fernando Gutiérrez Nicolás

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

Selene Guadalupe Huerta Olvera

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

Leire Leache Alegria

Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
Pamplona (España)

Irene Mangues Bafalluy

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

Jean Mesa Quintero

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.
Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia)

Carolina Romañuk

Facultad de Ciencias Químicas. Univ. Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)

Mariano Scolari

Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)

María Elena Sepúlveda

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

JEFE DE REDACCIÓN

Santiago Montesinos Ortí

redaccion@revistadelaoafil.org

COMITÉ DE REDACCIÓN

Teresa García Martínez

Sergio García Muñoz

Mónica Montero Hernández

Juan Carlos Pérez Pons

COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO

Miguel Ángel Calleja Hernández

Xochitl Cortez-González

Carlos Crespo Diz

Ismael Escobar Rodríguez

José López Guzmán

Manuel Machuca González

Mariano Madurga Sanz

Eduardo L. Mariño Hernández

Javier Merino Alonso

Mari Carmen Montaner Abasolo

Andrés Navarro Ruiz

José Luis Poveda Andrés

DIRECTOR DE COMUNICACIÓN

Íñigo Soler Montaner

comunicacion@revistadelaoafil.org

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Company Valor Comunicaciones S.L.

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

Número suelto: 30 € (40 \$USA)

contacto@companyvalor.com


ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaoafil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN

www.ilaphar.org/normas/

REDACCIÓN Y EDICIÓN

 **Company Valor**
Comunicaciones S.L.

Company Valor Comunicaciones S.L.

C/ Antonio Sacramento, 17

46013 Valencia (España)

contacto@companyvalor.com

DEPÓSITO LEGAL: M-3645-2013

ISSN IMPRESA: 1131-9429

ISSN ONLINE: 1699-714X

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

© Revista de la OFIL

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

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

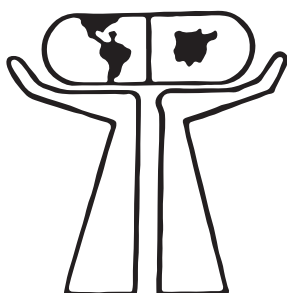
ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre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

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

La **visión** es convertirse en una publicación de referencia internacional dando voz a la comunidad de profesionales de habla hispana y portuguesa ante el resto del mundo. De 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	Guatemala:	Anne Marie Liere de Godoy
Bolivia:	Liliana Velasco Narvaéz	México:	Silvia G. Salas Rojas
Brasil:	Marta María Fontelles	Nicaragua:	Roger González González
Chile:	M ^a Elena Sepúlveda	Paraguay:	Patricia Guadalupe Acosta Recalde
Colombia:	Ilvar José Muñoz Ramírez	Perú:	Teresa L. Samamé Zatta
Costa Rica:	Luis Carlos Monge Bogantes	Portugal:	Aida Batista
Cuba:	José Ramón Cabrera Cepero	Puerto Rico:	Wanda T. Maldonado
Ecuador:	Ketty Liliana Sacoto Aizaga	Uruguay:	Alicia Misa
El Salvador:	Wendi Yanira Osorio	Venezuela:	Valentina de Freitas
España:	Enrique Soler Company		

Editorials

A strategic vision of biosimilar medicines: national – and European – approach to inspire other regions Cruz Martos E, Río-Álvarez I.	5
“You are the artist of your life... Don't give the brush to anyone else” Sepúlveda Maldonado, ME	8

Originals

Immediate release fentanyl. Real world data on abuse and dependence in Spain González-Bermejo D, Rodríguez-Pascual A, Rayón-Iglesias P, Montero-Corominas D, Huerta-Álvarez C	11
Review of carbapenemics de-escalation in extended-spectrum β -lactamases producing enterobacteriaceae urinary tract infections in clinical practice Salas Perez JM, Beltran Garcia M, Romero Gonzalez M, Sandoval Fernandez Del Castillo S, Moya Martin M, Calleja Hernandez MA	19
Evaluation of the safety profile of the drug tocilizumab in patients suspected or confirmed by COVID-19 Rosado-Hernández F, Maza-Larrea JA, Peredo-Gómez KM, Vázquez-Rangel A, Rojas-Velasco G	21
Study of the use of medications with off-label indication in pediatric patients intrahospital in a third level clinic in the city of Barranquilla Castro Bolívar JF, Barrios Araujo AM, Nigrinis Pérez AI.	27
Retrospective observational study of adverse events associated with the treatments used for COVID-19 Buendía Bravo S, Serna Romero O, Cruz Cruz T.	35
Satisfaction with and quality of Telepharmacy care in a top-tier hospital during the COVID-19 pandemic Tajes-González YM, Cachafero-Pin AI, Villaverde-Piñero L, Castro-Rubiños C, Soto-Mallo B.	41
Comparison of both ESPEN and GLIM diagnostic criteria for malnutrition in institutionalized patients Massagués C, Alonso I, Achaques M	46
Gastrointestinal complications associated with conditioning chemotherapy for autologous transplantation in patients with multiple myeloma Del Estal Jiménez J, Vuelta Arce M, Talarn Forcadell C, Sanjuán Belda A, Canadell Vilarrasa L	53
Applicability of the tool “Safe practices in patients with chronic medicines” in social healthcare Cachafero Pin AI, Tajes González YM, Villaverde Piñero L, Castro Rubinos C	59
Study of mortality on patients with digoxin and trazodone treatment Pelufó Pellicer A, Company Albir MJ, Cebrián Lara L, Murcia Soler M, Broseta Solaz R, Sánchez Alcaraz A	63
Effectiveness and safety of new monoclonal antibodies in migraine prophylaxis Carvajal-Sánchez MA, Nájera-Pérez MD, Plaza-Aniorte J, Hernández-Sánchez M, Pacheco-López P, León-Villar J.	67
Physicochemical and microbiological stability of a 10 IU/mL insulin eye drop Lafarga-Lapieza V, Meroño-Saura MA, Colastra-Ugena E, Portela-Sotelo A, Díaz-Barreda MD, Barreda-Hernández D	73

Clinical cases

Tocilizumab in the treatment of diffuse systemic sclerosis. Report of clinical case Sáez-Torres de Vicente M, Apolo Carvajal FE	78
Safety and efficacy of blinatumomab in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia B: a case report Cazorla Poderoso L, Merchante Andrés M, Hernández Mata CF, Aulés Leonardo A	80
The role of anakinra in familial mediterranean fever Tejedor Tejada E, Angerri Nadal M.	85
Bone marrow aplasia associated with osimertinib: a case report Mir Cros M, Rius Perera J, Gilabert Sotoca M, Mangues Bafalluy I	87
Insulin eye drops for refractory corneal epithelial defects. A case series Lorente-Pascua J, Lao-Domínguez FA, Fobelo-Lozano MJ, García-Bernal AM	89
Maxillofacial mucormycosis: about a case Mora Herrera C, Palomeque Alonso A.	92
Desensitization protocol for adalimumab in psoriatic arthritis Juliá-Luna FJ, Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD.	95



Tu
Farmacéutico
de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

The screenshot shows the website's navigation bar with the logo and menu items: INICIO, ENFERMEDADES, MEDICAMENTOS, PIDA CITA, CONTACTO, and QUIÉNES SOMOS. Below the navigation bar, there is a section titled "Toda la información que necesita sobre su enfermedad" with a brief description of the portal's purpose. To the right is a search bar with the placeholder text "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

Una visión estratégica de los medicamentos biosimilares: enfoque nacional –y europeo– para inspirar a otras regiones

CRUZ MARTOS E¹, RÍO-ÁLVAREZ I²

1. Directora General de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares, BioSim.

2. Subdirectora de la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares, BioSim.

Fecha de recepción: 11/01/2024 - Fecha de aceptación: 12/01/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100001>

El año 2023 ha finalizado con un balance enormemente positivo para los medicamentos biosimilares en España. Más de 6 millones de envases dispensados tanto en hospitales como en oficinas de farmacia (*retail*), lo cual supone un crecimiento del 7% respecto al año previo. Una cuota de mercado del 76% en el ámbito hospitalario, lo que significa que, de cada 100 envases de medicamentos biológicos con competencia biosimilar, 76 son ya de alternativas biosimilares. Y un mercado en oficina de farmacia que si bien sigue creciendo a un ritmo moderado avanza con paso firme.

Más allá de las cifras de mercado, destacan dos grandes hitos como son la comercialización del primer biosimilar de un medicamento huérfano indicado para el tratamiento de una enfermedad rara (eculizumab para hemoglobinuria paroxística nocturna) y del primer biosimilar en el área de la neurología (natalizumab para esclerosis múltiple). Estos nuevos biosimilares se suman al cada vez más abultado número de biosimilares disponibles en España entre los que destacan varios antiTNFs para enfermedades inmunomediadas (artropatías y enfermedad inflamatoria intestinal) como son etanercept, infliximab y adalimumab, varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diversos tipos de tumores sólidos y de la sangre (rituximab, trastuzumab y bevacizumab) o el primer biosimilar para oftalmología (ranibizumab). Solo en España hablamos de más de 50 medicamentos biosimilares (marcas comerciales) correspondientes a 16 principios activos que han entrado paulatinamente en el mercado farmacéutico español desde 2006.

¿Qué hay detrás de esta consolidación del segmento de los medicamentos biosimilares en España? La respuesta es múltiple, pero empecemos por el principio.

La Unión Europea (UE) lideró a nivel mundial la autorización de biosimilares respaldándose en un sólido marco legal que comienza en 2004 y se ha ido ampliando con la publicación, por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de numerosas directrices científicas adaptadas a los avances en biotecnología, las ciencias analíticas, e integrando a su vez la experiencia clínica.

El proceso de autorización de biosimilares para la Unión Europea se realiza a través del procedimiento centralizado de la EMA, donde comités científicos y expertos emiten un dictamen que se remite a la Comisión Europea para la autorización de comercialización. Los requisitos de autorización se basan en la demostración de biosimilitud con el medicamento de referencia y se logra mediante estudios de comparabilidad exhaustivos, que en última instancia aseguran la eficacia, calidad y seguridad del medicamento biosimilar¹. Este marco garantista y transparente ha sido y es un pilar fundamental en la historia de los biosimilares.

A partir del momento en que la Comisión Europea otorga una autorización de comercialización en todo el territorio europeo, es ya el momento en que cada Estado miembro, en nuestro caso España, tras una decisión de financiación positiva (lo que equivaldría al reembolso en otros países europeos) negocia el precio con el laboratorio autorizado para su comercialización. Este precio suele ser un 20-30% inferior al medicamento original, y conviven ambos precios como máximo un año, pues en España- como en otros países europeos- además hay un sistema de precios de referencia que obliga al medicamento original a bajar su precio al nivel del biosimilar. No se debe olvidar que los biosimilares se adquieren mayoritariamente en los hospitales mediante licitaciones públicas, por lo que las ofertas de los laboratorios hacen que los ahorros sean incluso mayores². Tan solo en España, se estima que los biosimilares generaron entre 2009 y 2022 más de 5 mil millones de euros de ahorros al Sistema Nacional de Salud³.

Una vez el medicamento biosimilar se lanza al mercado, y a pesar de su promesa- sobradamente demostrada- de contribución a la sostenibilidad y al mejor acceso de los pacientes a terapias biológicas, ha de comenzar su andadura para ir ganando cuota de mercado. Se abre ante él un escenario de políticas del lado de la oferta y de la demanda. Numerosos estudios a nivel europeo han puesto de manifiesto la importancia de que las políticas de fomento de biosimilares se diseñen de tal forma que promuevan un mercado sostenible en el tiempo, que no se enfoquen en ahorros cortoplacistas o modelos de compra agresivos que

comprometen la rentabilidad. El mercado de biosimilares no se puede dar por sentado. Las políticas cortoplacistas que solo usan al biosimilar como herramienta de ahorro, pero no contribuyen a que adquiera cuota de mercado comprometen seriamente la viabilidad de este mercado en el futuro. De hecho, de todos los medicamentos biológicos que pierden exclusividad en el periodo 2023-2027 un 55% no tiene un biosimilar en desarrollo⁴.

Es decir, las políticas han de diseñarse de manera integral en lo que sería un abordaje holístico de fomento de biosimilares. De nada sirve establecer objetivos de utilización de biosimilares a los profesionales sanitarios si esto no se acompaña de programas formativos que resuelvan las dudas de los prescriptores ante la irrupción de un biosimilar por primera vez en su área terapéutica, pues difícilmente alcanzarán tales objetivos. Tampoco parece muy eficaz, emplear modelos de compra a ganador único en los que los prescriptores ven coartada su capacidad de elección entre el original y los distintos biosimilares, pues esto puede conllevar a que deriven su prescripción a otras moléculas sin competencia biosimilar (algo conocido como deslizamiento terapéutico).

En cualquier caso hay que asumir que la adopción de biosimilares no es algo que ocurra de manera natural. Pensemos que los médicos y pacientes están familiarizados durante muchos años con el fármaco original, fármaco que además ha cambiado, en muchas ocasiones, el curso de la enfermedad y que ha mejorado sustancialmente la calidad de vida o incluso la ha salvado. Por ello, la adopción de biosimilares requiere de políticas que estimulen el uso. El establecimiento de objetivos de utilización o cuotas⁵, el uso de incentivos compartidos mediante los cuales parte de los ahorros generados se reinvierten en el servicio clínico⁶, o los modelos de compra con varios proveedores⁷ donde el médico puede elegir entre distintas alternativas han funcionado como estímulo al uso de biosimilares. La recogida sistemática de datos de uso y su publicación periódica en lo que podrían llamarse observatorios de biosimilares es poco frecuente pero también esencial para poder hacer benchmarking de regiones u hospitales, es decir, compararse (con uno mismo o con otros) para poder mejorar^{8,9}. También, las campañas de concienciación sobre los medicamentos biosimilares¹⁰, la publicación de guías informativas para médicos, farmacéuticos o enfermeras, u hojas informativas sobre qué debo saber cómo paciente sobre los medicamentos biosimilares, han contribuido a generar confianza en que son medicamentos de calidad, seguros y eficaces es un facilitador claro para su adopción¹¹.

En Europa, la Estrategia Farmacéutica ha establecido como uno de sus cuatro pilares fundamentales mejorar el acceso y asequibilidad de los tratamientos, y ahí los medicamentos biosimilares tienen mucho que decir. Europa es un continente de grandes contrastes, y aunque España se caracteriza por un Sistema Nacional de Salud con una gran cobertura farmacéutica pública (con escaso o nulo copago en medicamentos para patologías graves), hay otros países de la Europa del Este que ven en los biosimilares la oportunidad de “democratizar” tratamientos biológicos.

Sea cual sea el escenario de partida, debemos facilitar un mayor acceso de los pacientes a los tratamientos farmacológicos, tanto en términos de rapidez como en la cantidad de pacientes atendidos. En España, un estudio

observacional retrospectivo multicéntrico realizado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha demostrado que la comercialización de biosimilares ha permitido reducir el tiempo de espera de los pacientes hasta recibir una terapia biológica en 1,6 años (19 meses)¹². Esto significa que un paciente afectado por placas de psoriasis o un paciente de enfermedad de Crohn, pacientes con una calidad de vida muy deteriorada por su enfermedad, pueden evitar 19 meses de terapias químicas menos efectivas y con mayores efectos adversos e iniciar antes una terapia biológica, antes reservada a segundas o terceras líneas de tratamiento por su elevado coste.

El acceso temprano o *early treatment* ha sido objeto de debate de un grupo variado de sociedades científicas en España¹³ que considera que en pacientes de artritis reumatoide y de enfermedad inflamatoria intestinal con mal pronóstico “podría valorarse el *early treatment* con anti-TNFs” y que “la mejora de la relación coste-eficacia en los tratamientos biológicos cuando aparece la molécula biosimilar debe dar pie a una revisión de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC)”. Los prescriptores han sido testigos de cómo la irrupción de medicamentos biológicos cambió el curso de muchas enfermedades y ahora son conscientes de cómo los biosimilares han mejorado el acceso a estos. No obstante, es obvio, a la luz de este estudio, que las guías de práctica clínica deben ir de la mano de esta evidencia; de hecho, muchos países europeos, entre los que no está España, adaptan sus GPC ante la llegada de biosimilares¹⁴.

Si los reguladores, gestores y profesionales sanitarios en ese orden han ido convenciéndose de las garantías de los medicamentos biosimilares y de las oportunidades que ofrecen, los grandes desconocedores siguen siendo los pacientes. Cuando sean plenamente conscientes del valor del biosimilar, y en esto todos debemos seguir fomentando la información objetiva y rigurosa, serán ellos quienes reclamen políticas que protejan al biosimilar. Por dos motivos: porque podrán acceder antes a esas terapias cuyos costes se han visto reducidos por la competencia de biosimilares y porque parte de los ahorros derivados podrán destinarse a facilitar la entrada de medicamentos innovadores o medicamentos en combinación^{15,16}.

Hasta aquí, podemos extraer algunas conclusiones: 1) es necesario partir de un marco regulatorio sólido y fiable, 2) los biosimilares generan ahorros, pero verlos solo con ese enfoque de presionar por mayores descuentos puede “matar la gallina de los huevos de oro”, 3) los biosimilares mejoran el acceso de los pacientes a terapias biológicas en cuanto a número de pacientes tratados y a un acceso más temprano y 4) la adopción de biosimilares no es un proceso espontáneo sino que necesita de empuje mediante políticas de fomento de biosimilares que deben alinearse a todos los niveles (macro, meso y microgestión). Estas políticas, además, han de basarse en el convencimiento y no en la imposición.

BIBLIOGRAFÍA:

1. EMA and EC. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
2. García-Goñi M, et al. Budget Impact Analysis of Biosimilar Products in Spain in the Period 2009-2019. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 9;14(4):348. doi: 10.3390/ph14040348. PMID: 33918795; PMCID: PMC8069914. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918795/>
3. Análisis de impacto presupuestario de los medicamentos biosimilares en el Sistema Nacional de Salud de España (2009-2022). Universidad Complutense de Madrid. 2020 <https://www.biosim.es/informes/analisis-de-impacto-presupuestario-de-los-medicamentos-biosimilares-en-el-sistema-nacional-de-salud-de-espana-2009-2022/>
4. IQVIA. Assessing the biosimilar void. 2023. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/assessing-the-biosimilar-void>
5. Moorkens E, et al. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017 Dec 28;12(12):e0190147. doi: 10.1371/journal.pone.0190147. PMID: 29284064; PMCID: PMC5746224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284064/>
6. Barcina Lacosta T, et al. Qualitative Analysis of the Design and Implementation of Benefit-Sharing Programs for Biologics Across Europe. *BioDrugs*. 2022 Mar;36(2):217-229. doi: 10.1007/s40259-022-00523-z. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35303281; PMCID: PMC8986662. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986662/>
7. Simoens S, Cheung R. Tendering and biosimilars: what role for value-added services? *J Mark Access Health Policy*. 2019 Dec 22;8(1):1705120. doi: 10.1080/20016689.2019.1705120. PMID: 32002174; PMCID: PMC6968494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6968494/>
8. AIFA. Monitoraggio consumi e spesa biosimilari. <https://www.aifa.gov.it/en/monitoraggio-consumi-e-spesa-biosimilari>
9. INFARMED. Medicamentos biosimilares. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-hospitalar/medicamentos-biosimilares>
10. <https://www.sanidad.gob.es/campañas/campanas22/GenericosBiosimilares.htm>
11. Medicamentos Genéricos y Biosimilares Eficaces para ti, eficaces para la Sanidad Información para pacientes. Campaña de concienciación del Ministerio de Sanidad. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/biosimilares/informacion-para-pacientes/>
12. Biosimilares y acceso a terapias biológicas en enfermedades inmunomediadas. SEFH, 2023. <https://68congreso.sefh.es/img/libro-comunicaciones-68-congreso.pdf>
13. "Early Treatment": El papel de los biosimilares <https://www.biosim.es/informes/early-treatment-el-papel-de-los-biosimilares/>
14. Meijboom RW, et al. Recommendations on TNF α inhibitor biosimilar use in clinical practice: a comparison of European gastroenterology IBD guidance. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Jul-Dec;23(8):801-817. doi: 10.1080/14712598.2023.2189008. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36947408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36947408/>
15. Los ahorros derivados del uso de biosimilares de infliximab en un servicio de Reumatología de Irlanda se reinvierten en adquirir vedolizumab (medicamento exclusivo). 2SPD-011 Trans-interface gain share programme for biosimilar infliximab. https://www.researchgate.net/publication/340723686_2SPD-011_Trans-interface_gain_share_programme_for_biosimilar_infliximab
16. Los descuentos ofrecidos por trastuzumab biosimilar permiten que la combinación pertuzumab+trastuzumab para cáncer de mama estén bajo el umbral del NICE. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/chapter/1-Recommendations>



“Eres el artista de tu vida... no le des el pincel a nadie”

SEPÚLVEDA MALDONADO, ME

Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Fecha de recepción: 11/02/2024 - Fecha de aceptación: 12/02/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100002>

Cuando me solicitaron escribir el editorial de la Revista quise expresar en una frase lo que ha sido mi vida personal y profesional hasta ahora y se me vino a la mente que cada uno puede pintar su cuadro, hacer un bosquejo de su vida y ponerse a trabajar en ello. Es por ello que a mi editorial la nominé “Eres el artista de tu vida... no le des el pincel a nadie”.

En ese contexto, quisiera compartir con el lector mi trayectoria de vida. Comencé a los 16 años a visualizar hacia donde quería llegar y fui conociendo el mundo desde mi ciudad natal de Talca, a 250 km. al sur de Santiago de Chile. Mis estudios de Química y Farmacia los desarrollé lejos de la casa de mis padres, en otra ciudad (Concepción). Ya egresada me trasladé a Santiago, capital de Chile, donde me desarrollé como mamá y profesional. Soy madre de 4 hijos y abuela de 5 nietos.

En lo estrictamente profesional, he tenido la oportunidad de incursionar en muchas áreas de nuestra profesión.

Primero en la Cosmética porque mi tesis fue estudiar las propiedades fisicoquímicas del aceite de la Rosa de Mosqueta lo que se traduciría finalmente en una línea dermatológica, después comencé a trabajar en farmacia comunitaria, llegando a instalar una propia, lo que me permitió vivir cerca de casa y tener a esa fecha 3 de mis 4 hijos. Toda una emprendedora y soñadora de que podría con la vida de mamá y farmacéutica, y así fue hasta que en nuestro país surgieron las cadenas farmacéuticas, una empresa dueña de varios locales o sucursales con el mismo nombre con la que no se podía competir por volumen, así que por razones comerciales tuve que vender mi farmacia.

Comencé mi carrera en la Red de Salud Pública en un CESFAM (Centro de Salud Familiar), en una comuna de escasos recursos, instalando allí el primer Laboratorio Clínico, después la farmacia y finalmente llegué a ser la directora de salud de la Comuna de Macul, mi primer cargo directivo a los 30 años de edad.

En el año 1993 ingreso en el Hospital del Salvador, hospital asistencial y docente de alta complejidad, a ocupar el cargo de jefe de farmacia. Recuerdo haberlo aceptado solo por 6 meses ya que no tenía experiencia en hospitales, y hoy miro hacia atrás y veo que fue una decisión que me cambió la vida y me llevó donde pude estar todos estos años implementando en Chile lo que hoy sabemos que es la “farmacia hospitalaria” y la “farmacia clínica”. El año pasado cumplí 30 años en este hospital realizando allí muchas funciones durante estos años, entregando lo mejor de mi al servicio de las personas. Éramos solo 4 farmacéuticas cuando inicié, todo a papel y sin tecnología ninguna, se trabajaba con mucho riesgo, con un recetario

magistral no estéril que no cumplía con lo que hoy se exige para estas áreas, con estándares de calidad y normas de buena manufactura.

Esto lo pude hacer gracias a que me fui incorporando en el ámbito gremial, siendo la Secretaria General del Colegio de Químicos Farmacéuticos de Chile, en el ámbito científico siendo la Presidenta de la Sociedad Chilena de Farmacia Asistencial por dos periodos y hoy la Presidenta de OFIL Chile y profesora a cargo de un ramo electivo de farmacia hospitalaria en la Pontificia Universidad Católica de Chile. Lo anterior lo hago mención porque siempre es necesario vincularse con lo gremial, académico, científico y formativo para crecer en la vida, conocer personas, traspasar y compartir conocimiento a todos quienes puedan apoyar y colaborar. Ese ha sido además mi gran sello, desarrollar cursos y congresos para farmacéuticos y farmacéuticas de Chile y del mundo, especialmente ibero latino americano.

Lo más interesante y que quiero destacar es que cuando se decide avanzar, quizás solo se pueda llegar más rápido, pero en equipo se llega más lejos y ese ha sido mi gran desafío siempre, “formar y desarrollar equipos de trabajo” y hoy para mí una fortaleza, ya que me ha correspondido formar equipos en todos los lugares que he estado y algunos para trabajar en crisis y de alto rendimiento, como fue en la pandemia del Covid 19 en mi país.

Hoy somos 28 farmacéuticos y farmacéuticas con una farmacia que funciona 24 horas, y áreas de atención a pacientes hospitalizados, ambulatorios, de urgencia y preparaciones de mezclas intravenosas, especialmente quimioterapias.

El año 2007 estuve organizando la coordinación de los servicios de farmacia de los ocho hospitales del Área Oriente donde trabajé preparando a los jefes de servicio para la acreditación de calidad. Del 2008 al 2010, como subdirectora de Apoyo Diagnóstico Terapéutico a cargo de 12 servicios de apoyo clínico como quirófanos, imágenes, laboratorios y farmacia entre otros. Entre el 2011 y el 2014 postulé por concurso público al cargo de directora del Hospital del Salvador, y por primera vez se eligió a una farmacéutica, lo que para mí fue una mayor responsabilidad.

El año 2018 postulé por concurso público al cargo como directora del Servicio de Salud Oriente, que asumí en Octubre de ese año con dos grandes desafíos para mi país, el estallido social y la pandemia de Covid 19 lo que me obligó a liderar hasta 25 establecimientos de salud, 15 clínicas privadas, 4 hospitales de las Fuerzas Armadas y 8 hospitales públicos, de los cuales 4 son institutos de referencia nacional, incluido el hospital que tenemos en Rapa Nui.

Esta etapa en mi vida me marcó y como a muchos, un antes y un después de la pandemia porque tuvimos que ponernos todos al servicio de los demás y liderar una pandemia que poco sabíamos de ella. Coordiné también en este cargo toda la región metropolitana en la derivación de pacientes para su atención, ya que fuimos el servicio de salud que ofrecimos el 20 % del total de camas en Chile, lo que me hace sentir muy orgullosa con el tremendo equipo que trabajamos, ¡el logro es de todos!

De lo anterior, quisiera incentivar a todos quienes han decidido estudiar esta carrera de Química y Farmacia en el país que sea, siempre tendrán la posibilidad de estar en muchos lugares y funciones al servicio de los demás. Nunca dejen de soñar y pregúntense siempre que es lo que los mueve para dirigir su propósito y cumplir esos sueños pensando que somos alquimistas, por lo que la sanación podrá ser desde el lugar y la forma que sientan la deban realizar.

¡Siempre acompañense de personas que quieran crecer o propongan ustedes como hacer las cosas diferentes, ya que siempre se puede hacer algo distinto y tomar las decisiones correctas hasta aquella de decidir no hacer nada!

De los aprendizajes que me gustaría compartir para quienes les pueda ser de utilidad es que siempre debes entregar y compartir el conocimiento para que trascienda y se multiplique, ya que mi compromiso siempre han sido los pacientes y su entorno familiar. El 84% se atiende en FONASA, seguro de salud público y nuestro hospital ofrece atención a algunas de las patologías garantizadas por el estado por lo que debemos siempre dar lo mejor de nosotros.

Del futuro, decir que nuestra profesión es la profesión del futuro porque siempre estaremos al lado de los pacientes acompañándoles y ofreciéndoles una farmacoterapia de calidad, segura, eficaz y eficiente buscando cuando sea posible y necesario medicinas alternativas que contribuyan a la sanación del cuerpo y la mente, ofreciéndoles incluso terapias de acompañamiento que les haga bien y contribuya a su mejoría desde su necesidad como personas.

Siempre debemos actualizar nuestros conocimientos junto al equipo clínico por lo que debemos estar permanentemente estudiando y aprendiendo herramientas, ya que solo así tendremos los conocimientos necesarios para la evolución permanente de la ciencia que nos exige a diario sintonizar con ella y la sociedad.

El modelo farmacoterapéutico que hoy estamos como equipo desarrollando nos sitúa entre lo más importante en nuestro hospital, ya que tanto el médico, el farmacéutico y la enfermera junto al resto del equipo clínico y de apoyo nos ponemos al servicio de los pacientes y su entorno familiar, aportando cada uno su conocimiento y experiencia y eso es lo más relevante para nosotros hoy caminando hacia el mañana.

No puedo dejar de señalarles y es una de las cosas que más feliz me hace y orgullosa de mi trayectoria de vida, es el hecho de que ser mujer nunca fue un impedimento para mí en todas las funciones que tuve que desarrollar ya que siento y creo que el liderazgo se ejerce desde todos los ámbitos, y todos son valiosos y visionarios, ya que lo más importante en la vida es aceptar y respetar las distintas miradas que todos podemos aportar, lo importante es el propósito por el que las planteemos y el para que las defenderemos.

No puedo terminar mi relato sin agradecer a todos quienes me acompañaron hasta ahora en este caminar, crecer, aprender, y contribuir con nuestro trabajo a lo que me propuse algún día, que era darle un enfoque diferente en mi país a los químicos farmacéuticos que trabajamos en hospital con cara al futuro.

Agradecer en especial a la revista de la OFIL que me permite dejar escrita mi historia que espero les pueda ser de utilidad y motivación para quienes les haga sentido.

Muchas Gracias.



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

XX

CONGRESO INTERNACIONAL

DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO LATINOAMERICANOS

IV CONGRESO DE LA RED LATINOAMERICANA PARA EL USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

IX CONGRESO NACIONAL DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

25 AL 27 DE SEPTIEMBRE 2024



REGISTRO

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO

COSTOS DE INSCRIPCIÓN

**SEGUNDA FASE (100 CUPOS)
1 DE ENERO AL 31 MAYO 2024**

Profesionales de la salud / académicos.
\$4,000 M.N. (Cuatro mil pesos).

Estudiantes de licenciatura.
\$2,500 (Dos mil quinientos pesos).

Talleres (cupos limitado a 40 personas)
\$1,250 (Mil doscientos cincuenta pesos). **COSTO ÚNICO.**

TERCERA FASE (200 CUPOS / 1 DE JUNIO AL 13 DE SEPTIEMBRE 2024)

Profesionales de la salud / académicos.
\$4,500 M.N. (Cuatro mil quinientos pesos).

Talleres (cupos limitado a 40 personas)
\$1,500 (Mil quinientos pesos). **COSTO ÚNICO.**

Estudiantes de licenciatura.
\$3,000 (Tres mil pesos).

CUARTA FASE (100 CUPOS / 14 AL 25 DE SEPTIEMBRE 2024)

Profesionales de la salud / académicos.
\$5,000 M.N. (Cinco mil pesos).

Talleres (cupos limitado a 40 personas)
\$1,750 (Mil setecientos cincuenta pesos). **COSTO ÚNICO.**

Estudiantes de licenciatura.
\$3,500 (Tres mil quinientos pesos).

UNA VEZ REALIZADO EL PAGO ENVIARLO AL E-MAIL: compquim.michoacan@gmail.com

INFORMES E INSCRIPCIONES
ÚNICAMENTE MENSAJES POR WHATSAPP ☺
443 328 9280 - 443 105 7722 - 443 130 4240
compquim.michoacan@gmail.com
SEDE: BEST WESTERN GRAN HOTEL



Immediate release fentanyl. Real world data on abuse and dependence in Spain

GONZÁLEZ-BERMEJO D¹, RODRIGUEZ-PASCUAL A¹, RAYÓN-IGLESIAS P¹, MONTERO-COROMINAS D¹, HUERTA-ÁLVAREZ C²

1. Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance Division. Medicines for Human Use Department.

Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS). Madrid Spain.

2. Public Health Department. Complutense University of Madrid. Spain.

Fecha de recepción: 17/11/2023 - Fecha de aceptación: 18/12/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100003>

ABSTRACT

Purpose: A substantial increase in the prescription of immediate release fentanyl (IRF) outside hospitals was observed in previous studies between 2012 and 2017, however it remains unknown the extent of immediate release fentanyl use disorders (IRFUD). This study aimed to estimate the incidence and risk factors of IRFUD, such as abuse and dependence, in Spain during this period.

Methods: Retrospective cohort study performed in a Spanish electronic primary care healthcare records database (BIFAP). The incidence rate of IRFUD was calculated by dividing the number of incident cases by the total patient-years (p-y) of exposure. Demographic data, lifestyle, cancer diagnosis, comorbidities and concomitant medication were described and analyzed overall and in patients developing IRFUD using Cox regression models. Effect of the type of treatment (continuous/discontinuous) and duration were also evaluated.

Results: The incidence of IRFUD in the 12,267 patients analyzed was 1.8 cases per 100 p-y of exposure. Baseline analysis showed higher frequencies of IRFUD for smokers, patients with a history of substance abuse, non-oncology indication and diagnosis of depression and anxiety, respect to non-IRFUD patients. Patients aged ≥ 80 were less likely to develop IRFUD abuse/dependence. Significant differences were for concomitant use of other treatments with potential for dependence and abuse, such as benzodiazepines. The risk of IRFUD increased with treatment duration, being the highest for treatments lasting 180 days and longer.

Conclusion: Incidence of IRFUD is difficult to contrast due to the lack of similar studies. It could be considered not too high outside hospitals but possible in cancer and non-cancer patients. It is potentially associated to longer periods of use and not necessarily in continuous treatment, which might reflect the presence of frequent episodes of BTCP, uncontrolled background pain, concomitant psychological distress and misunderstanding about the usage of the product.

Keywords: **abuse, misuse, dependence, opioids, fentanyl, drug use disorders, incidence.**

Fentanilo de liberación inmediata. Datos de vida real de abuso y dependencia en España

RESUMEN

En estudios previos se ha observado un aumento considerable en la prescripción de fentanilo de liberación inmediata en el ámbito extrahospitalario entre 2012 y 2017. Sin embargo, aún se desconoce la magnitud de dependencia y abuso derivada de su uso. Este estudio tiene como objetivo estimar la incidencia y los factores de riesgo de los trastornos derivados del uso de fentanilo de liberación inmediata en España, tales como el abuso y la dependencia durante este período.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo realizado en España en la base de datos de historias clínicas electrónicas de atención primaria (BIFAP). La tasa de incidencia de trastornos por el uso de fentanilo, se calculó dividiendo el número de casos incidentes entre el total de personas-año de exposición. Se analizaron datos demográficos, estilo de vida, diagnóstico de cáncer, comorbilidades y medicación concomitante. Para el análisis se utilizaron modelos de regresión de Cox. También se evaluó el efecto del tipo de tratamiento (continuo/discontinuo) y la duración de tratamiento.

Resultados: La incidencia de trastornos por el uso de fentanilo en los 12,267 pacientes analizados fue de 1.8 casos por 100 personas-año de exposición. Se observó una frecuencia más elevada en aquellos pacientes que al inicio del tratamiento eran fumadores,

pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, con indicaciones no oncológicas y en pacientes con diagnóstico de depresión y ansiedad en comparación con los pacientes que no desarrollaron el evento. Los pacientes mayores de 80 años presentaron menos probabilidades de desarrollar estos trastornos. Se observaron diferencias significativas en el uso concomitante con otros tratamientos con potencial de desarrollar dependencia y abuso, como las benzodiazepinas. El riesgo aumentó con la duración del tratamiento, siendo más elevado para aquellos tratamientos que duraban 180 días o más.

Conclusiones: La incidencia de trastornos por el uso de fentanilo de liberación inmediata es difícil de contrastar debido a la falta de estudios similares publicados. En el ámbito extrahospitalario, puede considerarse no demasiado alta, pero con posibilidad de desarrollarse tanto en pacientes oncológicos, como no oncológicos. Estos trastornos están potencialmente asociados a períodos de uso más prolongados, pero no necesariamente a tratamientos continuos, lo que podría reflejar la presencia de episodios frecuentes de dolor irruptivo, dolor basal crónico mal controlado, trastornos psicológicos concomitantes y a una falta de conocimiento sobre el manejo del medicamento.

Keywords: **abuso, mal uso, dependencia, fentanilo, trastornos por consumo de fármacos, incidencia**

✉ Diana González Bermejo · Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance Division, Medicines for Human Use Department. Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS). Calle Campezo 1, Edificio 8, E-28022 Madrid, Spain
dgonzalezb@aemps.es

INTRODUCTION

The increase in analgesic opioids prescription for the management of pain has been paralleled by increases in adverse outcomes associated with misuse and abuse, particularly in the United States (US)^{1,2}. Opioid use has also increased over the last decade in the European Union (EU), including Spain, with fentanyl being the most frequently used substance in many countries³⁻⁵. In the EU, formulations of immediate release fentanyl (IRF) are exclusively approved for patients with breakthrough cancer pain (BTCP) already receiving opioid maintenance therapy for chronic cancer pain.

The Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency considered that, although the use of IRF is accepted in cancer patients who have limited survival, further data were needed to support its safe use in adults with non-cancer-related pain, who have normal life expectancy and may need long-term treatment. The Committee noted that several cases of misuse or abuse of the medicine had been reported in the studies, and was concerned about the risk of addiction in non-cancer patients when using IRF in the long term⁶.

IRF formulations include sublingual tablets, lozenge, buccal tablets and film and nasal sprays⁷. The rapid onset of pain (usually peaking at 3-5 min) and its spontaneous resolution (30 min) make conventional short-acting opioids, such as morphine and oxycodone, less appropriate to relieve this type of pain⁸⁻¹⁰. The use of rapid-onset opioids in this scenario might necessitate repeated administration or the co-administration of another opioid formulation, which might increase the risk of abuse and poisoning¹¹.

In Spain, prescriptions of IRF increased 53% from 2012 to 2017, being the patients without previous cancer diagnosis around 30% of incident users¹². Few studies have investigated the extent of abuse and dependence in patients using IRF. The majority of data published in the EU are cases reports¹³⁻²¹ and rarely provide data on the immediate release forms. Clinical trials do not usually consider the development of abuse in the context of opioid therapy as an outcome criterion and patients are well screened for addiction and abuse risks²²⁻²⁵. Several factors are involved in the assessment of abuse and dependence. Among them genetic predisposition, dose, personal history of alcohol or drug abuse, obesity, younger age, severe psychiatric conditions and social environment^{26,27}. Although a standardized definition is lacking, we will use the definition of opioid use disorder referred to as "abuse or dependence" or "addiction"²⁸ being a problematic pattern of use that causes significant impairment or distress. We will apply the same definition to IRF use disorders (IRFUD hereinafter). A more comprehensive understanding of use disorders patterns may help on the treatment management.

This study evaluated the incidence of IRFUD in a cohort of IRF users, and the influence of several factors related to patient or treatment characteristics. Additionally, IRF prescribed for cancer and non-cancer patients diagnosed was also evaluated. Patients were selected from a multi-regional primary care electronic healthcare record (EHR) database in Spain.

METHODS

Study design and source of data

A retrospective cohort study between 1st January 2012

to 31st December 2017 was conducted in BIFAP, an EHR database from primary care in Spain, validated through multiple studies¹² and successfully compared with other similar European databases. Over the study period, BIFAP included anonymized information from 9 million of patients from 9 regions, covering almost 20% of the Spanish population, with an average follow up of 7.2 years. Clinical events are recorded by using the International Classification of Primary Care (ICPC-2) and the International Classification of Disease (ICD-9)^{29,30}. All prescriptions written by the primary care physician (PCP) are recorded including product name, quantity, dosing regimens, indication and date of prescription. Additionally, BIFAP includes results from laboratory, complementary tests and PCP's free annotations. BIFAP has been described and reviewed in detail elsewhere³¹.

Study population

Participants entered in the cohort when they met the criteria of being registered with the PCP for at least 1 year at any time in the study period, which was the entry date. Each patient was then followed from the entry date until the index date, which was considered as: a prescription of any medicine containing IRF, death, loss to follow up or end of the study period (31st December 2017). The analysis was restricted to new IRF users by excluding patients with a prescription of IRF any time before the entry date. Follow-up of each patient ended with the presence of IRFUD, end of the follow up of the patient in the database, death or end of the study period, whichever came first.

Exposure definition

Exposure to IRF was defined with the ATC code N02AB03 (see supporting information online, Table S1, pharmaceutical forms included in the study). For each patient periods of current IRF use during the follow-up were assessed. Prescription duration was calculated by using information on the prescribed number of tablets and the dosage. When information on the number of tablets and/or dosage was lacking, we imputed duration to the median of the prescription duration in BIFAP. Periods of current use were constructed according to the method of Gardarsdottir et al.³² defining a treatment episode as a series of subsequent IRF prescriptions (independently of dose and pharmaceutical form change) considering a 30 days gap from the theoretical end date of a preceding prescription. A 30 days gap was selected based on the pharmaceutical form with the highest number of units per package and its potential off-label use for chronic pain³³. If the gap was > 30 days, we assumed that the patient discontinued treatment until the occurrence of a new treatment episode or end of the follow up or the study period. Periods of use were further stratified according to the duration of each treatment episode (not cumulatively over follow-up) in the following cut-off points 1-30, 31-90, 91-180, >180 days.

All treatment episodes generated for each patient during the follow up were included in the analysis; additionally, in order to explore the effect of continuous use, only first treatment episode were considered.

Identification of IRFUD and validation

Like for opioid use disorders, IRFUD was defined as "abuse" or "dependence" or "addiction"²⁸. Potential cases

were identified using ICPC-2 and ICD-9 recorded codes and searches in the free text comments from the clinical profile. Specific terms that could identify IRFUD, and therefore be used in the free text searches, were reviewed in: a) a random representative sample of 350 EHR from patients IRF prescribed; b) a published article on opioid use disorders³⁴ and 3) descriptors of the ICPC-2 and ICD-9 codes (PCP might include information in free text quite similar to descriptor of codes). With all this information, a third level hierarchical algorithm was considered: the first level included ICPC-2 and ICD-9 diagnosis codes (see Table S2 for ICPC-2 and ICD-9 diagnosis codes); the second level included a proximity search in which specific terms, potentially related to IRFUD ("abuse" or "dependence" or "intoxication"), had to be present in the free text but not more than three words apart from other terms such as "drugs", "opioids", "narcotics", "fentanyl" or "morphine"; the third level included remaining potential cases, in which specific terms of "abuse" or "dependence" or "intoxication" appeared in the free text but they did not meet the previous condition or additional terms were not present (see Table S2. Algorithm for IRFUD identification). The search was carried out throughout the entire period of patients follow up. Finally, all cases identified with the algorithm were manually reviewed to discriminate firstly if the cases corresponded to fentanyl or other opioids and secondly whether fentanyl was transdermal or immediate release form, as we were interested only in the last one

Statistical analysis

The baseline characteristics (demographics [sex, age], lifestyle and comorbidities (chronic kidney disease, chronic hepatic impairment, pulmonary disease and mental disorders), were measured at any time before the index date (ICPC-2 and ICD-9 codes in Tables S3-S4 online). The incidence rate of IRFUD was calculated by dividing the total number of incident cases by the total patient-years (p-y) of exposure to IRF prescription, by adding the duration of all treatment episodes (and therefore excluding any time gaps between them for the calculation).

Cox proportional hazards models were estimated to identify factors associated to IRFUD, including the effect associated to the different categories of duration that were expressed as hazard ratios crude (HR) and adjusted (aHR) with 95% confidence intervals (CI). Since only periods of use were considered in this analysis, the first category of duration (1-30 days) was considered as the reference for the analysis of duration. Comorbidity variables were measured at baseline and as time dependent confounders and their status was updated at the start of each treatment episode. Opioid maintenance therapy and potential interacting drugs were considered as concomitant to IRF when they had at least one day of common use during the treatment episodes. Analysis was replicated until discontinuation of the first treatment episode or a record of an IRFUD whichever came first, in order to explore the effect of the continuous use on the IRFUD.

Patients were considered to have a diagnosis of cancer if a recorded code compatible with cancer was registered within a 3-month window after the index date or any time before (ICPC-2 and ICD-9 codes in Table S5 online). Cox proportional analysis were stratified according to the presence of a cancer diagnosis in the patient's EHR.

Stata version 15 © Copyright 1996-2019 StataCorp LLC was used for all analysis.

RESULTS

Population

The study cohort consisted in 12,359 new users of IRF within the study period (Figure 1). Of them, an opioid use disorder according to the algorithm was identified in 975 cases. Out of 975 cases identified as opioid use disorder by the different levels of the algorithm, and after reviewing all the clinical record, 159 were confirmed as opioids use disorders of whom 67 were confirmed as cases of IRFUD, and 92 were excluded of the analysis as use disorders were due to opioids other than IRF. Remaining 12,200 patients did not have opioid use disorders. Of the total 12,267 patients analyzed, 84% presented only one treatment episode, 15% between two and four and 1% between five and sixteen. Median duration of treatment episodes was 30 days [Interquartil range (IQR): 10-84].

Risk factors for IRFUD. Baseline characteristics

Baseline analysis showed higher frequencies of IRFUD for smokers, patients with a history of substance abuse, non-oncology indications and patients with a diagnosis of depression or anxiety, respect to patients without IRFUD (Table 1). Significant differences were only observed for patients aged ≥ 80 , being this subgroup less likely to develop IRFUD [HR 0.3 (0.1-0.9)] (Table 1).

Incidence

Overall incidence rate of IRFUD resulted in 1.8 per 100 p-y of exposure, being 1.6 per 100 p-y of exposure in patients on continuous use (Table 2).

Treatment characteristics of IRF and IRFUD. Indication

Results from table 2 suggested that the risk of IRFUD increased with duration of IRF treatment, being higher for treatments of 180 days and longer; age and sex adjustment resulted in a decrease and non-significant of risk estimates [aHR 1.9 (0.9-3.7)]. For continuous users, results do not show an increased risk with longer treatment duration [aHR 1.4 (0.6-3.1)]. Table 2 shows that patients who were on treatment with benzodiazepines, had a higher risk for IRFUD. Significant differences remained [aHR 1.9 (1.1-3.6)] when HR was adjusted according to sex and age. A higher risk for IRFUD was also observed for patients taking benzodiazepines, opioid maintenance therapy and gabapentin/pregabalin at the same time [aHR 1.9 (1.2-3.1)]. When IRFUD were analyzed only in periods of continuous use, results suggested similar results, although not statistically significant.

According to our definition, 73% of patients presented an indication compatible with cancer. Of the 67 IRFUD cases, 35 (52.2%) had a register of an oncology indication. The incidence rate of IRFUD in cancer patients was 1.6 per 100 p-y of exposure. Among non-oncology patients, incidence was 2.1 per 100 p-y of exposure (results obtained from Table 3 and Table 4).

Characteristics of those IRFUD diagnosed did not differ significantly when analysis were stratified by indication (Table 3 and Table 4).

DISCUSSION

Disorders such as abuse/dependence related to use of immediate release fentanyl decreased in the elderly, and were associated to depression and anxiety at baseline, and the concomitant use of other treatments with potential for dependence and abuse such as benzodiazepines.

Incidence of IRFUD in new users was found to be 1.8 per 100 p-y which a priori is difficult to compare due to the lack of studies and a clear definition. Results suggested that the risk increases with longer treatment duration, being significantly increased with discontinuous use, which might reflect the presence of frequent episodes of BTCP, uncontrolled background pain, concomitant psychological distress or misunderstanding about the usage of the product.

The assessment of IRFUD raises a challenge. Definitions of addiction, dependence and related events are not clearly defined for opioid use disorders³⁵. Definitions are made ad hoc for studies or in ways that overlap with other terms such as misuse or derive largely from experience with illicit drug uses³⁴. In this sense we applied the same definition than for opioid use disorders as "abuse" or "dependence" or "addiction", representing a problematic pattern of use that causes significant impairment or distress²⁸.

Related to potential risk factors for IRFUD, opioids are known to have mood-altering properties that may prompt aberrant behaviors in depressed patients. Depressed patients may experience their pain as more severe, which may prompt misuse³⁶. In our study depression and/or anxiety at baseline were observed in 71% of patients who developed IRFUD with respect to 46% in patients without use disorders (Table 2).

An increased risk of overdose in patients taking opioids and benzodiazepines at the same time has been described³⁷; in our study concomitant use was observed in 80% of patients with IRFUD, being such concomitant use 52% in patients without IRFUD (6.344/12.200; data not shown, extracted from Table 2). Additionally, a higher proportion of patients developing IRFUD were prescribed other drug-induced abuse such as gabapentin/pregabalin when compared to patients with non-IRFUD.

Our results support an increased risk of IRFUD for substance abusers. There is evidence implicating opioids, alcohol and many substances in the endogenous processes of reward and reinforcement, leading to the acquisition of the drug seeking behavior³⁸. These substance may also increase pain perception and lead to clinical symptoms producing signs that may be interpreted as increased pain levels (e.g. tachycardia and anxiety after alcohol and opioids withdrawal)³⁹.

Studies focusing on incidence of IRFUD are scarce and heterogeneous in study designs, method of assessment and clinical setting, which makes comparisons difficult. Furthermore, sometimes use disorders are underreported or improperly registered in the EHR and demographic and pain-related characteristics are usually missing.

Two studies of opioids prescription analyzed IRF separately. One of them reported 8% of frequency of aberrant behaviors (problematic prescription drug use which may derive in intentional misuse) during treatment with fentanyl buccal tablets in patients with chronic non-cancer pain⁴⁰. An US study interviewed patients entering treatment for substance use disorders estimating a risk of IRF abuse of 0.0114 per 100,000 prescriptions (of note, it was

higher than transdermal fentanyl, 0.0063)^{20,41}. Reviews have estimated the frequency of opioid use disorders from <1% to 80%^{42,43}. The majority of studies were performed in the US. Incidence estimated in our study for IRF is in the low end of the range.

As already mentioned, extensive literature has been published reporting opioid illicit use of this drug, but data in a clinical context are scarce. This study adds estimates in a clinical setting. Despite incidence cannot be considered higher; our study shows that it is possible even in a controlled setting.

Our data also show that the risk of IRFUD increased after 180 days of follow up and not necessarily associated to a continuous IRF use. To our knowledge, there are no additional studies on IRFUD providing data on the influence of treatment characteristics and duration. This information could help to better understand factors that may be involved in the development of use disorders.

Features of cancer pain management should also be addressed. BTCP has a time profile that is different from chronic persistent pain and thus should be managed differently⁴⁴. Notwithstanding IRF use in acute pain and off-label license should be avoided, we found that 48% (data extracted from table 4) of IRF users developing disorders did not present a cancer diagnosis registered in their complete clinical record. The development of opioid tolerance in patients with cancer is controversial in clinical practice, owing to the frequent inability to distinguish increasing opioid requirements because of disease progression from the pharmacological tolerance or opioid-associated hyperalgesia⁴⁵. Other factors such as dosing adjustment of opioid maintenance therapy, IRF titration and opioid rotation should be addressed by specialized care centers, since patients may exhibit IRFUD because of inadequate pain relief⁴⁶⁻⁵⁰.

One of the strengths of this study is the novelty of studying use disorders from prescribed IRF in clinical data and not under illicit use or chronic pain. In addition, this study includes information on treatment duration pattern and potential factors influencing use disorder appearance.

Specific limitations must be considered. Prescriptions in private centers, hospitals or specialist were not included, although the risk of bias is expected to be minimal given the large coverage of the NHS. Normally the specialist makes the first prescription and the patient is then followed by PCP and therefore captured in BIFAP. Prescribed medications might not be consumed, however, since indication is secondary pain, non adherence is expected to be low. Underreporting of cancer in EHRs like BIFAP cannot be ruled out, however considering the clinical implications of the diseases underreporting is not expected.

A broad searching including free text and a proactive search with a manually in-depth review of the clinical records were performed, which increases case validity. However, some underreporting cannot be ruled out and information from other data sources, such as specific registries in centers dealing with methadone programs or opioid dishabitation should be explored. Present results should therefore not be generalized beyond the population attended in primary care. The low numbers must be taken into account in interpreting the results making difficult further stratification analysis, and therefore results should be considered with caution.

Table 1. Characteristics of patients with IRFUD

	New IRF users n (%)	Patients with IRFUD n (%)	Patients without IRFUD n (%)	HR (95% CI) (with IRFUD vs without IRFUD)
Total	12267	67	12200	
Sex				
Female	5783 (47.1)	33 (49.2)	5750 (47.1)	ref.
Male	6484 (52.9)	34 (50.7)	6450 (52.9)	0.6 (0.3-1.2)
Age				
<40	427 (3.5)	11 (16.4)	416 (3.4)	ref.
40-49	950 (7.7)	11 (16.4)	929 (7.6)	0.4 (0.1-1.4)
50-59	2100 (17.1)	15 (22.4)	2085 (17.1)	0.4 (0.2-1.5)
60-69	2791 (22.8)	13 (19.4)	2778 (22.8)	0.5 (0.2-1.4)
70-79	2939 (24.0)	10 (14.9)	2929 (24.0)	0.3 (0.1-1.1)
≥80	3070 (25.0)	7 (10.4)	3063 (25.1)	0.3 (0.1-0.9)
Lifestyle				
BMI (kg/m²)				
Underweight (<18.5)	165 (1.4)	1 (1.5)	164 (1.3)	1.1 (0.1-8.9)
Normal weight (18.5-24.9)	2378 (19.4)	15(22.4)	2363 (19.4)	ref.
Overweight (25-29.9)	3508 (28.6)	16 (23.9)	3492 (28.6)	0.5 (0.2-1.4)
Obese (≥30)	2890 (23.6)	18 (26.9)	2872 (23.5)	1.1 (0.5-2.4)
Missing values	3326 (27.1)	17 (2.5)	3309 (27.1)	0.7 (0.3-1.6)
Non-smoker	3876 (31.6)	15 (22.4)	3861 (31.6)	ref.
Smoker	3008 (24.5)	31 (46.3)	2977 (24.4)	1.4 (0.8-2.6)
Missing values	5383 (43.9)	21 (31.3)	5362 (43.9)	0.8 (0.4-1.8)
Non-alcohol consumer	3800 (31.0)	32 (47.8)	3768 (30.9)	ref.
Alcohol consumer	6805 (55.5)	15(22.4)	6790 (55.7)	0.8 (0.4-1.7)
Missing values	4836 (39.4)	20 (29.8)	4816 (39.5)	0.5 (0.2-1.1)
Alcohol dependent	1353 (11.1)	4 (6.0)	1349 (11.0)	0.2 (0.1-1.6)
Substances abuse ^a	1430 (11.7)	15 (22.4)	1415 (11.6)	1.7 (0.8-3.7)
Indication for IRF use				
Oncology indication	8980 (73.2)	35 (52.2)	8945 (73.3)	0.7 (0.4-1.3)
Comorbidities				
Chronic kidney disease	1364 (11.1)	2 (3.0)	1362 (11.2)	0.4 (0.1-1.8)
Chronic Hepatic impairment	476 (3.9)	1 (1.5)	475 (3.9)	-
COPD, pulmonary hypertension, embolism	1985 (16.2)	10 (14.9)	1975 (16.2)	0.9 (0.4-2.2)
Mental disorders				
Psychosis ^b	249 (2.0)	2 (3.0)	247 (2.2)	-
Drug-induced psychosis	6 (0.0)	-	6 (0)	-
Alcohol-induced psychosis	22 (0.2)	-	22 (0.2)	-
Suicide ^c	47 (0.4)	1 (1.5)	47 (0.4)	-
Personality disorders	32 (0.3)	-	32 (0.3)	-
Eating behavior disorders	42 (0.3)	-	42 (0.3)	-
ADHD ^d	46 (0.4)	-	46 (0.4)	-
Depression and anxiety ^e	5657 (46.1)	48 (71.6)	5609 (46.0)	1.7 (0.9-3.3)
Stress	687 (5.6)	4 (6.0)	683 (5.6)	1.5 (0.5-4.3)
Alzheimer and Dementia	354 (2.9)	1 (1.5)	353 (2.9)	0.9 (0.1-6.7)
Sleep disorders	3228 (26.3)	16 (23.9)	3212 (26.3)	0.6 (0.3-1.4)
Patients with at least 1 mental disorder	7531 (61.4)	54 (80.6)	7477 (61.3)	1.9 (0.9-4.2)

Abbreviations: n: number of patients; %: percentage based on column total; IRF: immediate release fentanyl; IRFUD: immediate release fentanyl use disorder; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; COPD: chronic pulmonary obstructive disease; ADHD: Attention deficit and hyperactivity disorder;

^aSubstances abuse: analgesic, benzodiazepines, opioids, nicotine, illicit drugs and other medicines and substances in general terms are included.

^bPsychosis: schizophrenia, affective psychosis, childhood psychosis, bipolar disorder, puerperal psychosis, organic psychosis, other non-organic psychosis and delusional disorders are included.

^cSuicide: suicide attempt and ideation are included.

^dADHD: patients diagnosed by codes or prescribed methylphenidate, atomoxetine, dexamfetamine are included.

^eDepression and anxiety: patients diagnosed by codes or prescribed selective serotonin reuptake inhibitors and selective norepinephrine reuptake inhibitors drugs are included.

Table 2. Risk of IRFUD according to type of IRF treatment, duration and concomitant/interacting drugs

	All IRFUD (continuous and non-continuous treatment)				Continuous treatment			
	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)
Total	67	3668.5			42	2648.1		
Treatment duration (days)								
<=30	11 (16.4)	923.2	ref.	ref.	9 (21.4)	722.2	ref.	ref.
31-90	11 (16.4)	920.1	1.0 (0.4-2.2)	0.9 (0.4-2.2)	8 (19.0)	689.9	0.9 (0.4-2.4)	0.9 (0.3-2.3)
91-180	10 (14.9)	619.1	1.3 (0.5-3.0)	1.2 (0.5-2.8)	8 (19.0)	437.6	1.4 (0.5-3.7)	1.4 (0.5-3.5)
>180	35 (52.2)	1206.2	2.2 (1.1-4.3)	1.9 (0.9-3.7)	17 (40.5)	799.3	1.4 (0.7-3.4)	1.4 (0.6-3.1)
Concomitant medication								
OMT^a	58 (86.6)	3272.4	0.8 (0.4-1.6)	0.9 (0.1-6.8)	36 (85.7)	2374.0	0.7 (0.3-1.7)	0.7 (0.3-1.7)
Interacting drugs								
Benzodiazepines	54 (80.6)	2467.6	2.0 (1.1-3.7)	1.9 (1.1-3.6)	33 (78.6)	1733.4	1.9 (0.9-4.0)	1.8 (0.9-3.8)
SSRIs	11 (16.4)	697.1	0.8 (0.4-1.6)	0.8 (0.4-1.5)	8 (19.0)	492.0	1.0 (0.4-2.2)	0.9 (0.4-2.0)
SNRIs	37 (55.2)	1476.5	1.8 (1.1-2.9)	1.7 (1.0-2.7)	20 (47.6)	992.8	1.5 (0.8-2.8)	1.5 (0.8-2.7)
Gabapentin/Pregabalin	37 (55.2)	1612.2	1.5 (0.9-2.5)	1.4 (0.8-2.3)	21 (50)	1089.9	1.4 (0.8-2.6)	1.4 (0.7-2.5)
CYP3A4 inhibitors^d	26 (38.8)	1273.8	1.2 (0.7-1.9)	1.2 (0.7-2.0)	18 (42.8)	903.6	1.5 (0.8-2.7)	1.5 (0.8-2.7)
Benzodiazepines and OMT^a and Gabapentin/Pregabalin at the same time	31 (46.2)	1077.7	2.1 (1.3-3.4)	1.9 (1.2-3.1)	17 (40.5)	2648.1	1.8 (0.9-3.4)	1.7 (0.9-3.1)
Contraindicated drugs								
MAOI	-	12.2	-	-	-	4.9	-	-

Table 3. Risk of IRFUD according to type of IRF treatment, duration and concomitant/interacting drugs in patients with an oncology indication

	All IRFUD (continuous and non-continuous treatment)				Continuous treatment			
	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted* HR (95% CI)
Total	35	2155.1			23	1658.7		
Treatment duration (days)								
<=30	7 (20.0)	647.8	ref.	ref.	6 (26.1)	533.4	ref.	ref.
31-90	8 (22.9)	632.3	1.1 (0.4-3.1)	1.1 (0.4-3.1)	5 (21.7)	504.3	0.9 (0.3-2.8)	0.9 (0.3-2.9)
91-180	6 (17.1)	381.1	1.3 (0.4-3.9)	1.3 (0.4-3.9)	6 (26.1)	288.2	1.7 (0.5-5.3)	1.7 (0.5-5.3)
>180	14 (40.0)	493.9	2.2 (0.9-5.6)	2.2 (0.9-5.5)	6 (26.1)	332.8	1.4 (0.4-4.3)	1.4 (0.4-4.3)
Concomitant medication								
OMT^a	30 (85.7)	1985.6	0.5 (0.2-1.3)	0.5 (0.2-1.3)	20 (86.9)	1538.5	0.5 (0.2-1.8)	0.5 (0.1-1.7)
Interacting drugs								
Benzodiazepines	28 (80.0)	1410.5	2.1 (0.9-4.8)	2.1 (0.9-4.8)	19 (82.6)	1065.4	2.6 (0.9-7.7)	2.5 (0.8-7.4)
SSRIs	6 (17.1)	1410.5	1.0 (0.4-2.4)	1.0 (0.4-2.5)	4 (17.4)	263.5	1.1 (0.4-3.3)	1.1 (0.4-3.2)
SNRIs	15 (42.9)	711.0	1.5 (0.8-3.0)	1.6 (0.8-3.0)	10 (43.5)	525.8	1.1 (0.4-3.3)	1.7 (0.7-3.8)
Gabapentin/Pregabalin	17 (48.6)	817.7	1.5 (0.8-2.9)	1.4 (0.8-2.9)	11 (47.8)	584.5	1.7 (0.7-3.8)	1.7 (0.7-3.9)
CYP3A4 inhibitors^d	11 (31.4)	667.9	1.0 (0.5-2.0)	0.9 (0.5-2.0)	6 (26.1)	502.9	0.8 (0.3-2.0)	0.8 (0.3-2.0)
Benzodiazepines and OMT^a and Gabapentin/Pregabalin at the same time	13 (37.1)	562.0	1.7 (0.9-3.3)	1.6 (0.8-3.2)	8 (34.8)	400.2	1.7 (0.7-4.0)	1.7 (0.7-4.0)
Contraindicated drugs								
MAOI	-	4.1	-	-	-	1.5	-	-

Table 4. Risk of IRFUD according to type of IRF treatment, duration and concomitant/interacting drugs in patients without oncology indication

	All IRFUD (continuous and non-continuous treatment)				Continuous treatment			
	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^a HR (95% CI)	IRFUD cases N (%)	Total person-years	Crude HR (95% CI)	Adjusted ^a HR (95% CI)
Total	32	1513.5			19	989.4		
Treatment duration (days)								
<=30	4 (12.5)	275.4	ref.	ref.	3	188.8	ref.	ref.
31-90	3 (9.3)	287.8	0.7 (0.2-3.1)	0.7 (0.1-2.9)	3	184.7	0.9 (0.2-4.4)	0.8 (0.2-4.2)
91-180	4 (12.5)	238.0	1.1 (0.3-4.5)	1.0 (0.2-4.0)	2	149.4	0.8 (0.1-4.6)	0.7 (0.1-4.2)
>180	21 (65.7)	712.3	1.9 (0.6-5.6)	1.6 (0.5-4.7)	11	466.5	1.2 (0.3-4.3)	1.1 (0.3-4.0)
Concomitant medication								
OMT^b	30 (85.7)	1985,6	0.5 (0.2-1.3)	0.5 (0.2-1.3)	16	835.6	0.9 (0.3-3.4)	1.0 (0.3-3.5)
Interacting drugs								
Benzodiazepines	28 (80.0)	1410,5	2.1 (0.9-4.8)	2.1 (0.9-4.8)	14	668.0	1.3 (0.5-3.6)	1.3 (0.5-3.6)
SSRIs	6 (17.1)	1410,5	1.0 (0.4-2.4)	1.0 (0.4-2.5)	4	228.6	0.8 (0.3-2.6)	0.8 (0.3-2.4)
SNRIs	15 (42.9)	711,0	1.5 (0.8-3.0)	1.6 (0.8-3.0)	10	467.0	1.2 (0.5-3.0)	1.1 (0.5-2.8)
Gabapentin/Pregabalin	17 (48.6)	817,7	1.5 (0.8-2.9)	1.4 (0.8-2.9)	10	505.4	1.1 (0.4-2.6)	2.7 (1.0-6.8)
CYP3A4 inhibitors^d	11 (31.4)	667,9	1.0 (0.5-2.0)	0.9 (0.5-2.0)	12	400.8	2.4 (0.9-6.1)	0.9 (0.4-2.4)
Benzodiazepines and OMT^b and Gabapentin/Pregabalin at the same time	13 (37.1)	562,0	1.7 (0.9-3.3)	1.6 (0.8-3.2)	9	329.0	1.8 (0.7-4.4)	1.7 (0.7-4.1)
Contraindicated drugs								
MAOI	-	4.1	-	-	-	3.5	-	-

Abbreviations: n: number of patients; %: percentage based on total column; IRF: immediate release fentanyl; IRFUD: immediate release fentanyl use disorder; HR: hazard ratio; CI: confident intervals; OMT: opioids maintenance therapy; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors SNRIs: serotonin norepinephrine reuptake inhibitors MAOI: monoamine oxidase inhibitors.

^aAdjusted by sex and age

^bOpioids maintenance therapy: morphine (oral), fentanyl (transdermal), oxycodone (oral), hydromorphone (oral), tapentadol are included.

^cPatients might be prescribed more than one interacting drugs.

^dCYP3A4 inhibitors: macrolide antibiotics, antifungals, verapamil, diltiazem, antituberculosis drugs, valproate, amiodarone, ticagrelor, metronidazole, and quinolones are included.

CONCLUSION

Our data yield incidence of IRF use diseases which is difficult to compare due to differences in studies methodologies and a lack of an uniform definition. Risk of IRF use disorders appear to increase with longer duration of use and not necessarily in continuous use, probably indicating the presence of frequent episodes of BTCP, uncontrolled background pain, concomitant psychological distress, misunderstanding about the usage of the product or irregular use. Concomitant drugs with potential for dependence and abuse such as benzodiazepines, are also associated to the development of such disorders. All these factors should be taken into account to potentially prevent use disorders in patients treated with IRF.

DECLARATIONS

Ethical approval

The scientific committee of BIFAP and the regional IRB from Madrid, granted a positive opinion to the study protocol (ref. 01/2019 and AEM-FEN-2020-01 respectively).

Consent to participate

The investigators had access to only fully anonymized data. The information contained in BIFAP is anonymous due to a computer process of dissociation of the identity of the patient and the doctor (double dissociation).

Consent to publish

The content of the manuscript is original and that it has not been published

or accepted for publication, either in whole or in part, other than on a pre-print server, as a short abstract, communication or conference proceeding. No part of the manuscript is currently under consideration for publication elsewhere.

All authors have seen and approved the final version of the submitted paper.

Competing interest

The authors have no conflicts of interest to declare

Authors contribution

All authors:

- 1) Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- 2) Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;
- 3) Given final approval of the version to be published. Each author has participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and
- 4) Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Funding

Not applicable

Availability of data and materials:

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Disclaimer:

This document expresses the opinion of the authors of the paper and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices or its committees or working parties.

REFERENCES

- Han B, Compton WM, Jones CM, Cai R. Nonmedical prescription opioid use and use disorders among adults aged 18 through 64 years in the United States, 2003–2013. *JAMA* 2015; 314(14):1468–78.
- Zhu W, Chernew ME, Sherry TB, Maestas N. Initial Opioid prescriptions among US. Commercially insured patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 2019; 380 (11): 1043–52.
- Hastie BA, Gilson AM, Maurer MA, Cleary JF. An examination of global and regional opioid consumption trends 1980–2011. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2014; 28 (3):259–75.
- Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84: 1324–34.
- Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. *Eur J Pain* 2019; 23(4):697–707.
- European Medicines Agency. Withdrawal of the application for a change to the marketing authorization for Effentora (fentanyl). Withdrawal of the application for a change to the marketing authorisation for Effentora (fentanyl) (europa.eu) Accessed January 10, 2022.
- Summary of Product Characteristics for immediate release Fentanyl. Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accessed January 10, 2022.
- Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: A systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47:57–76.
- Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G et al. Working group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An International survey. *Palliat Med* 2004; 18:177–83.
- López Castro R. Prevalence of pain in cancer patients: breakthrough pain. *Medicina Paliativa* 2015; 22 (1): 2–9.
- Davies A. Cancer-related breakthrough pain, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- González-Bermejo D, Rayón-Iglesias P, Rodríguez-Pascual A, et al. Drug utilization study on immediate release Fentanyl in Spain. Prevalence, incidence, and indication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021; 30 (3): 371–8.
- Núñez-Olarte JM, Alvarez-Jiménez P. Emerging opioid abuse in terminal cancer patients taking oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42 (6):e6–8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.07.006.
- Henche Ruiz Al. Transmucosal fentanyl and breakthrough pain: The other side of the coin. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020; 55 (1): 56–57.
- Granata R, Bossi P, Bertulli R, Saita L. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: two cases of drug abuse. *Pain Med* 2014; 15(5): 758–61.
- Cahill K, Shehab RM, Hassan A, Lowney A, McQuillan R. Addiction to transmucosal fentanyl: Is it a cause for concern in cancer pain management? *Palliat Med* 2015; 29 (9): 861–2.
- Eiden C, Mathieu O, Donnadieu-Rigole H, Marrot C, Peyrière H. High opioids tolerance due to transmucosal fentanyl abuse. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (9):1195–96.
- Ramos Gracia M, Catala Hortelano L, Sala Langa MJ, Gómez Sánchez D, Conejero Morant MA, Saneugenio Gregori J. Accidental poisoning by intranasal fentanyl. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80 (1): 62–4.
- Kuhlman JJ Jr, McCauley R, Valouch TJ, Behonick GS. Fentanyl use, misuse, and abuse: a summary of 23 postmortem cases. *J Anal Toxicol* 2003; 27 (7): 499–504.
- Butler SF, Black RA, Cassidy TA, Dailey TM, Budman SH. Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations. *Harm Reduct J* 2011; 19; 8: 29.
- Butler SF, Budman SH, Licari A, Cassidy TA, Lioy K, Dickinson J, Brownstein JS, Beneyan JC, Green TC, Katz N: National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program (NAVIPRO™): A real time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008, 17:1142–54.
- Fine PG, Messina J, Xie F et al. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain: an 18-month study. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:747–760.
- Mellar P Davis. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. *Expert Rev. Neurother* 2011; 11 (8):1197–1216.
- Passik SD, Messina J, Golsorkhi A, Xie F. Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(1):116–25.
- Passik SD, Narayana A, Yang R. Aberrant drug-related behavior observed during a 12-week open-label extension period of a study involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet or traditional short-acting opioid for breakthrough pain. *Pain Med*. 2014;15 (8):1365–72.
- Mistry CJ, Bawor M, Desai D, Marsh DC, Samaan Z. Genetics of Opioid Dependence: A Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. *Curr Psychiatry Rev* 2014; 10 (2):156–167.
- Fine PG, Narayana A, Passik S. Treatment of breakthrough pain with fentanyl buccal tablet in opioid-tolerant patients with chronic pain: appropriate patient selection and management. *Pain Medicine* 2010; 11: 1024–36.
- Centers for disease Control and Prevention. Prevent Opioid Use Disorder. Prevent Opioid Use Disorder | Drug Overdose | CDC Injury Center Accessed January 10, 2022
- WONCA. International Classification in Primary Care version 2 in Spanish. <https://www.semyfc.es/formacion-y-recursos/biblioteca-virtual/clasificacion-ciap-2/> . Accessed January 10, 2022.
- WHO. International Classification of Diseases 9th edition. <https://eciemaps.mscbs.gob.es> . Accessed January 10 2023.
- Macià Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín Merino E, Álvarez A, Bryant V, Montero D. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020; 29 (10):1236–45.
- Gardarsdóttir H, Souverein PC, Egberts ACG, Heerdink ER. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap. *J Clin Epidemiol* 2010; 63 (4): 422–7.
- Arrieta Loitegui M, Caro Teller JM, Rosas Espinoza C, Ferrari Piquero JM. Comparación del consumo intrahospitalario de fentanilo de liberación inmediata en 2014 y 2017: ¿uso o abuso? [Comparison of hospital consumption of immediate-release fentanyl: use or abuse?]. *Rev Esp Salud Publica*. 2020 Jul 28;94:e202007071.
- Cooper AJM, Willis J, Fuller J, Benecke H, Leighton-Scott J, Andersohn F, Kim J, Maier C, Knaggs RD. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United Kingdom. *Pain Ther*. 2017;6(1):73–84.
- Jantarada C, Silva C, Guimarães-Pereira L. Prevalence of Problematic Use of Opioids in Patients with Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pain Pract*. 2021 Jul;21(6): 715–729.
- Alcántara Montero A, González Curado A. Do our patients need opioids and benzodiazepines concurrently? *Rev. Soc. Esp. del Dolor* 2019; 26 (1): 59–60.
- Tae Woo Park, Richard Saitz, Dara Ganoczy, Mark A Ilgen, Amy S B Bohnert. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h2698. Published online 2015 Jun 10. doi: 10.1136/bmj.h2698.
- Gianoulakis C. Endogenous Opioids and Addiction to Alcohol and other Drugs of Abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2004; 4, 39–50.
- Prince V. Pain management in patients with substance-use disorders. In: *Chronic Illnesses I, II, and III—PSAP-VII*, Book 5. American College of Clinical Pharmacology, January 2011. www.accp.com/docs/bookstore/psap/p7b05.sample03.pdf. Accessed January 15, 2021.
- Layton D, Osborne V, Al-Shukri M, Shakir SA. Indicators of drug-seeking aberrant behaviours: the feasibility of use in observational post-marketing cohort studies for risk management. *Drug Saf* 2014; 37 (8): 639–50.
- Davies A, Webber K. Misuse of rapid-onset opioids? Misuse of terminology! *Palliat Med*. 2016; 30 (5): 513–4.
- Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015; 156 (4):569–76.
- Voon P, Karamouzi M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2017;12 (1): 36.
- Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. *J Opioid Manag*. 2014;10 (3): 207–15.
- Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. 2011; 14 (2):E103–17.
- Mercadante S. Rapid onset opioids for breakthrough pain: Titrating or not titrating, this is the question!. *European Journal of Pain* 2011; 5: 443–47.
- Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Mangione S, Intraiva G. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007; 96:1828–33.
- Walker G, Wilcock A, Manderson C, Weller R, Crosby V. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. *Palliat Med* 2003; 17:219–21.
- Daeninck, P, Gagnon B, Gallagher R, Hnederson JD, Shir Y, Zimmermann C. Laponte B. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Current oncology* 2016; 23 (2): 96–108.
- Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C., Santini D, Webber K. Breakthrough cancer pain (BTCP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018; 8(3), 241–249.



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

Review of carbapenemics de-escalation in extended-spectrum β -lactamases producing enterobacteriaceae urinary tract infections in clinical practice

SALAS PEREZ JM¹, BELTRAN GARCIA M², ROMERO GONZALEZ M², SANDOVAL FERNANDEZ DEL CASTILLO S², MOYA MARTIN M², CALLEJA HERNANDEZ MA²

1 Hospital Universitario Severo Ochoa. Pharmacy Department. Leganes (Spain)

2 Hospital Universitario Virgen Macarena. Pharmacy Department. Sevilla (Spain)

Fecha de recepción: 02/02/2022 - Fecha de aceptación: 09/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100004>

SUMMARY

The indiscriminate use of carbapenem antibiotics in urinary tract infections poses a risk of increasing antimicrobial resistance to them. The use of carbapenem antibiotics should be reserved for those urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamases -producing Enterobacteriaceae. However, there is sufficient evidence of the possibility of using different therapeutic options to carbapenems in certain infec-

tions with extended-spectrum β -lactamases isolation and sensitivity data. Of the patients analysed in the study, those with urinary tract infection by extended-spectrum β -lactamases -producing Enterobacteriaceae treated with antibiotics other than carbapenemics based on susceptibility data, achieved resolution of infection in those cases where they were clinically well, so the use of these alternatives would be an appropriate optimisation and rational use of carbapenemic.

Key words: **Carbapenemic, ESBL, deescalation, UTI.**

Revisión de la desescalada de carbapenémicos en las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas

RESUMEN

El uso indiscriminado de antibióticos carbapenémicos en infecciones del tracto urinario supone un riesgo de aumento de la resistencia antimicrobiana a los mismos.

El uso de antibióticos carbapenémicos debe reservarse para aquellas infeccio-

nes del tracto urinario causadas por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Sin embargo, existe evidencia suficiente de la posibilidad de utilizar opciones terapéuticas diferentes a los carbapenémicos en determinadas infecciones con datos de sensibilidad.

De los pacientes analizados en el estudio, aquellos con infección del tracto urinario por Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y tratados con antibióticos distintos a los carbapenémicos según datos de sensibilidad, consiguieron resolver la infección en aquellos casos en los que presentaban buen estado clínico por lo que el uso de estas alternativas supondría una adecuada optimización y uso racional de carbapenémicos.

Palabras clave: **Carbapenémicos, BLEE, desescalada, ITU.**

BACKGROUND AND IMPORTANCE

There is sufficient evidence of the possibility of using different therapeutic options to carbapenems in certain infections with extended-spectrum β -lactamases (ESBL) isolation and sensitivity data.

AIM AND OBJECTIVES

To describe the characteristics of patients with urinary tract infection (UTI) and isolation of BLEE microorganisms and their relationship with therapeutic de-escalation

MATERIAL AND METHODS

Retrospective and observational study in a tertiary level hospital, over a period of 14 months -June 2020 to September 2021-. All patients diagnosed with UTI due to ESBL producing enterobacteria (*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*) were included. Data were obtained through digital medical records and electronic prescribing software and processed in Excel[®] version 2013. Demographic, clinical and treatment variables were collected. Data were expressed as means (SD) and median (IQR), according to whether the distribution was normal or not

RESULTS

A total of 30 patients - 60% male - were included, with a mean age of 77.2 (11.77). The clinical units of the patients were very varied with 23% being infectious diseases. Patients were grouped into: patients with de-escalation - 11 (30%) -

and patients with no carbapenem de-escalation - 19 (70%). The de-escalation options were: Piperacillin/Tazobactam (36.3%), Amoxicillin/Clavulanic acid (9.1%), Fosfomicin (45.5%) or Cotrimoxazole (9.1%). There were only 5 patients with sepsis according to quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) criteria. Regarding the Charlson Index, the median was 2 (3-1) for the non-de-escalation group and 1 (3-1) for the de-escalation group. In all cases, de-escalation was performed when the patient was clinically stable and after antibiogram sensitivity results. Four patients died during that episode and only one of them belonged to the de-escalation treatment group. All patients who died had a Charlson Index of 3 or more. The remaining patients (26) resolved the infection after treatment.

CONCLUSION AND RELEVANCE

The use of alternative antibiotics to carbapenemics may be safe for the treatment of UTIs in patients with ESBL producing Enterobacteriaceae, leading to savings in the use of carbapenemics and the consequent emergence of future resistance. However, it should be noted that the use of these alternatives should be used with caution and be individualised for patients with low Charlson Index and qSOFA

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



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

Evaluación del perfil de seguridad del medicamento tocilizumab en pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19

ROSADO-HERNÁNDEZ F¹, MAZA-LARREA JA², PEREDO-GÓMEZ KM³, VÁZQUEZ-RANGEL A⁴, ROJAS-VELASCO G⁵

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

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

3 Departamento de Seguimiento Farmacoterapéutico. Instituto Nacional de Cardiología. Ciudad de México (México)

4 Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México (México)

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

Fecha de recepción: 21/01/2022 - Fecha de aceptación: 12/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100005>

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de COVID-19, es una enfermedad emergente cuya patogénesis se relaciona con la tormenta de citocina, la interleucina 6 juega un papel importante en la tormenta de citocinas. El medicamento tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, el cual se une al receptor soluble IL-6. En pacientes con COVID-19 se ha observado que el uso de tocilizumab disminuye la inflamación exacerbada. Ante este nuevo uso del medicamento es relevante establecer el balance beneficio-riesgo en estos pacientes con COVID-19, identificando con ello las reacciones adversas a medicamentos que pueden estar relacionadas al uso de tocilizumab.

Materiales y métodos: Estudio de farmacovigilancia descriptivo y transversal en una cohorte retrospectiva en pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, México en el periodo 05 de mayo del 2020 al 20 de enero del 2021.

Resultados: De los 36 pacientes participantes en este estudio, la

edad promedio fue 53 años, de los cuales 30 fueron hombres y 6 fueron mujeres. Las comorbilidades identificadas en este estudio fue la hipertensión arterial sistémica, seguida de la diabetes mellitus tipo II. En la evaluación de los estudios de laboratorio se observó que 2 pacientes desarrollaron neutropenia moderada, mientras que en 5 pacientes se identificó trombocitopenia leve y 2 pacientes desarrollaron trombocitopenia moderada. Las infecciones bacterianas identificadas en el estudio con el uso del medicamento fueron: 5 aislamientos de *Klebsiella oxytoca*, 4 a *Escherichia coli* y 4 a *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusión: Al conocer las posibles reacciones adversas a medicamento en los pacientes con COVID-19 que se les administro tocilizumab, nos permitió identificar los riesgos asociados al medicamento, determinado el perfil de seguridad y poder estar alerta de infecciones bacterianas, neutropenias y trombocitopenias, mediante un seguimiento farmacoterapéutico y con ello identificar tempranamente alteraciones posiblemente asociadas al uso de tocilizumab.

Palabras clave: **COVID-19, SARS-CoV-2, farmacovigilancia, reacciones adversas al medicamento, tocilizumab.**

Evaluation of the safety profile of the drug tocilizumab in patients suspected or confirmed by COVID-19

SUMMARY

Introduction: COVID-19 is a new emerging disease which pathogenesis is mediated by a cytokines storm, interleukin 6 plays an important part of this storm. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody that binds to the IL-6 receptor. In patient with COVID-19, exacerbated inflammation has been observed to decrease when given tocilizumab. Due to the new use of this drug is relevant to establish the risk-benefit ratio in COVID-19 patients, by identifying the drug adverse reactions that may be related to the use of tocilizumab.

Material and methods: Descriptive and cross-sectional pharmacovigilance study in a retrospective cohort in patients suspected or confirmed by COVID-19 in the National Institute of Cardiology in Mexico City, Mexico from May 5, 2020 to January 20, 2021. **Outcomes:** From 36 patients in this study, the average age was 53 years of which 30 were men and 6 were women. The comorbidities identified in this study were systemic arterial hypertension followed by type II diabetes mellitus. Evaluating the laboratory results we observed 2 patients developed moderate neutropenia, 5 patients

presented mild thrombocytopenia and 2 patients moderate thrombocytopenia. The bacterial infections identified in the study with the use of the tocilizumab were: 5 isolates *Klebsiella oxytoca*, 4 isolates *Escherichia coli* and 4 *Pseudomonas aeruginosa*. **Conclusion:** Knowing the possible drug adverse reactions that occurred in patients with COVID-19 who were administered tocilizumab, allow us to the identify the risks associated with the drug, determining the safety profile and be alert of bacterial infections, neutropenia, and thrombocytopenia, throughout a pharmacotherapeutic follow up, thereby identifying possible associated alterations possibly restated with the use of tocilizumab.

Key words: **COVID-19, SARS-CoV-2, pharmacovigilance, adverse drug reactions, tocilizumab.**

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de COVID-19, es una nueva enfermedad emergente asociada a patogénesis complicada. Sin embargo, los estudios de laboratorio demuestran que la tormenta de citocinas juega un papel importante en la enfermedad SARS-CoV-2¹ y se ha observado que la interleucina 6, juega un papel importante en la tormenta de citocinas, por lo cual los agentes anti-IL6 se han propuesto como un tratamiento primordial para combatir la enfermedad de COVID-19^{2,3}.

La terapéutica propuesta para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 engloba tantos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los tratamientos no farmacológicos tenemos: la oxigenoterapia, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, la posición prona y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Por otra parte, las opciones farmacológicas como: corticoesteroides (dexametasona, prednisolona y metilprednisolona), retrovirales (remdesivir, lopinavir/ritonavir) y antiinflamatorios como tocilizumab han sido utilizados para mejorar la sintomatología por COVID-19⁴.

El medicamento tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado el cual se une en la membrana como en el receptor soluble IL-6, que está indicado para la artritis reumatoide, pero en pacientes con COVID-19 se ha observado que disminuye la inflamación exacerbada en estos pacientes⁵.

Stone *et al.* en su estudio doble ciego aleatorizado y controlado, utilizaron el medicamento tocilizumab, para valorar la eficacia de bloquear el receptor de la interleucina 6 en el síndrome hiperinflamatorio en pacientes COVID-19, donde concluyeron que el tocilizumab no fue efectivo para prevenir a la intubación o muerte en los estados moderados o graves en pacientes COVID-19, pero si en disminuir la inflamación⁶.

El perfil de seguridad de los medicamentos, pueden ser evaluados mediante los estudios de farmacovigilancia, porque estos estudios permiten identificar reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos y post-comercialización. En los pacientes enfermos por COVID-19, se tiene poca información sobre su seguridad y se ha asociado un riesgo mayor de infecciones secundarias, después de la terapia con tocilizumab y corticoides⁷. Las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con tocilizumab fueron infecciones graves, neutropenia y/o trombocitopenia entre otros⁸. Ante este nuevo uso del medicamento es relevante establecer el balance beneficio riesgo en estos pacientes con COVID-19, identificando con ello las reacciones adversas a medicamentos que pueden estar relacionadas al uso de tocilizumab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de farmacovigilancia descriptivo, transversal en una cohorte retrospectiva en los pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de la Ciudad de México, México en el periodo 05 de mayo del 2020 al 20 de enero del 2021.

Selección de los pacientes

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 fueron seleccionados con base en los criterios establecidos por la Secretaría de Salud de México⁹ mismos a los que se les administró tocilizumab con una dosis única (6 mg/kg peso corporal) por

vía intravenosa más el tratamiento estándar establecido por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Los criterios de elegibilidad en el uso del medicamento tocilizumab fueron: pacientes sin infecciones concomitantes previas a la administración del medicamento, enzimas hepáticas >5x límites superior normal (LSN), número total de plaquetas <100 x 10⁹/L, número total de neutrófilos <1,5 x 10⁹/L o cualquier historial médico conocido por diverticulosis o perforación gastrointestinal con base a las contraindicaciones de las características del medicamento.

Identificación de las reacciones adversas al medicamento

Se evaluaron a 36 pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, quienes recibieron una única dosis de tocilizumab en un rango de 400 mg a 800 mg por paciente en vía intravenosa más el tratamiento estándar para combatir síntomas y signos de COVID-19. Las reacciones adversas al medicamento, fueron clasificadas por dos farmacéuticos clínicos mediante el diccionario MedDRA 23.0¹⁰; usando la clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) y termino preferente (PT) para ser reportados en el software Vigiflow[®].

Los pacientes fueron monitoreados a partir de la administración del medicamento tocilizumab, evaluándose los siguientes laboratorios: neutrófilos (10³/μL) y plaquetas (10³/μL), enzimas hepáticas AST (U/L) y ALT (U/L), de los cuales tomamos los valores de referencia del laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y monitoreados por 14 días, ver tabla 1.

Por otra parte, también se monitoreo las reacciones adversas de las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias a la administración posterior del tocilizumab durante 28 días en los pacientes¹¹.

Evaluación del número total de neutrófilos por el efecto de tocilizumab

En la evaluación del efecto del medicamento tocilizumab en el número total de neutrófilos, se monitorearon a los pacientes por 14 días posterior a la administración del medicamento y se clasificó el grado de severidad de la neutropenia mediante los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (siglas en inglés, CTCAE)¹², ver tabla 2.

Evaluación del número total de plaquetas por el efecto de tocilizumab

El efecto del medicamento tocilizumab en el número total de plaquetas, se clasificó la severidad de la trombocitopenia con base a la tabla 3¹³, posterior a la administración del medicamento, donde se monitoreo por 14 días a los pacientes para observar el efecto del medicamento.

Evaluación del efecto de las enzimas hepáticas (AST/ALT) por tocilizumab

Para llevar a cabo la evaluación de las enzimas hepáticas, utilizamos la guía del grupo de Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (siglas en inglés, CIOMS) *Drug-induced liver injury* (DILI)¹⁴. Se revisó el expediente clínico de los pacientes en los que se revisó antecedentes patológicos, estudios de laboratorio (química clínica) y medicamentos concomitantes, donde registramos diariamente los datos de las enzimas hepáticas (AST/ALT) a partir de la administración del medicamento hasta un seguimiento de 14 días. Se considero un efecto del medica-

mento cuando posterior a la administración de medicamento se observa un incremento de las enzimas AST/ALT con base a la siguiente tabla 4.

Evaluación de las infecciones secundarias

Se evaluaron la identificación de las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias, posterior a la administración del medicamento tocilizumab, tomando solo aquellas infecciones secundarias que aparecieron al 2 día de la administración del medicamento y con un monitoreo de 28 días¹⁵.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas nominales fueron representadas en porcentajes y frecuencias, así como la posible asociación entre las variables cualitativas nominales se utilizó la Chi cuadrada de Pearson.

RESULTADOS

Los datos demográficos de los 36 pacientes fueron: 30 hombres (83,3%) y 6 mujeres (16,6%) del presente estudio. La edad promedio que se identificó en hombres (53 años) y mujeres (50 años). Las comorbilidades que se identificaron fueron: 9 pacientes con diabetes mellitus tipo II, de los cuales 5 hombres y 4 mujeres; mientras que la hipertensión arterial sistémica fueron 11 hombres y 3 mujeres (tabla 5).

Evaluación del número total de neutrófilos por el efecto de tocilizumab

Dentro de los resultados observamos que no existe una disminución significativa de los neutrófilos posterior a la administración del medicamento tocilizumab. Solo se observó que en 2/36 (6%) pacientes entre los días 06 al día 09 posterior a la administración se presentó una disminución entre $1,5 \cdot 10^3/L$ a $1,4 \cdot 10^3/L$ (neutropenia moderada), pero se observó que en el día 10 empezó un incremento progresivo de los neutrófilos en ambos pacientes (tabla 6).

Evaluación del número total de plaquetas por el efecto de tocilizumab

De los 36 pacientes evaluados sobre el efecto en las plaquetas observamos que 7 (19,4%) pacientes presentaron diferentes grados de trombocitopenia como se muestran en los siguientes resultados en la tabla 7. Es importante señalar que la identificación de las trombocitopenias apareció en los primeros tres días posteriores a la administración del medicamento tocilizumab.

Evaluación del efecto de las enzimas hepáticas (AST/ALT) por tocilizumab

Un solo paciente desarrolló daño al hígado inducida por medicamento (DILI) causa por el tocilizumab; el cual incremento 8 veces por el límite superior de lo normalizado (LSN), lo cual se describe como un incremento de ALT (416) U/L / AST (312) U/L. Este paciente incrementó progresivamente la enzima ALT desde el día 07 posterior a la adminis-

Tabla 1. Valores de referencia del laboratorio clínico de los estudios hematológicos y función hepática

Estudios de laboratorio	Valores de referencia
Neutrófilos	1,71 a 6,48 $10^3/\mu L$
Plaquetas	150 a 500 $10^3/\mu L$
Enzima hepática Alanina Aminotransferasa (ALT)	7 a 52 U/L 416
Enzima hepática Asparatato Aminotransferasa (AST)	13 a 39 U/L 312

Tabla 2. Valores de referencia de la severidad de neutropenia en adultos

Severidad de neutropenia	Valores de referencia
Neutropenia leve	$<1,5 \cdot 10^3/L$
Neutropenia moderada	500 a $1,5 \cdot 10^3/L$
Neutropenia severa	$< 500 \cdot 10^3/L$

Tabla 3. Valores de referencia de la gravedad de la trombocitopenia en adultos

Gravedad de neutropenia	Valores de referencia
Trombocitopenia leve	101 a $150 \cdot 10^3/L$
Trombocitopenia moderada	51 a $100 \cdot 10^3/L$
Trombocitopenia severa	$<50 \cdot 10^3/L$

tración hasta alcanzar en el día 10 un incremento a 722 U/L (8x LSN), lo cual se refiere como DILI en este paciente, ver figura 1.

Evaluación de las infecciones secundarias

Nosotros identificamos 16/36 (44%) pacientes, quienes desarrollaron infecciones bacterianas o fúngicas posterior a la administración del tocilizumab, dentro de las cuales las demostramos en el siguiente gráfico de distribución de microorganismo aislados, (figura 2).

Además, deseábamos conocer si existía relación entre la dosis y la aparición de las infecciones secundarias, donde encontramos que la dosis de 400 mg de tocilizumab se identificaron una mayor distribución de las infecciones, pero esta no puede ser correlacionada directamente a la dosis del medicamento en el presente estudio, porque no tuvimos el mismo número de pacientes con la dosis de 640 mg, lo cual no es comparable en el presente estudio (figura 3).

Con base en el resumen de las características del medicamento tocilizumab, un riesgo identificado importante son las infecciones secundarias en pacientes diabéticos con el medicamento, por lo cual nosotros encontramos que los pacientes no diabéticos (codificado 0) presentaron una asociación mayor de infecciones secundarias en comparación a los pacientes diabéticos (codificado 1) con χ^2 Pearson = 0,14, lo cual indica que no es estadísticamente significativo en la asociación de las variables cualitativas (tabla 8).

Tabla 4. Valores de referencia para determinar DILI en los pacientes administrados con el medicamento tocilizumab

ALT/AST 8x LSN
ALT/AST 5x LSN por más de dos semanas
ALT/AST 3x LSN más bilirrubina directa >2x LSN o INR >1,5
ALT/AST 3x LSN con aparición de náuseas, vómito, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, rash y eosinofilia >5%

LSN: límite superior normal del valor de referencia clínico del INCich; INR: índice internacional normalizado.

Tabla 5. Características demográficas de pacientes sospechosos o confirmados con COVID-19 con el tratamiento tocilizumab

Características	Media (DS)
Edad (años) de los participantes	53
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	24,9
Comorbilidades	n (%)
Diabetes mellitus tipo II	9 (25%)
Hipertensión arterial sistémica	13 (36%)
Enfermedades autoinmunes	0
Enfermedades hematológicas	0

Tabla 6. Número de pacientes que desarrollaron neutropenia posterior a la administración del medicamento tocilizumab más tratamiento estándar en pacientes COVID-19

Severidad de neutropenia	Valores de referencia	No. pacientes
Neutropenia leve	<1,5 10 ³ /L	0
Neutropenia moderada	500 a 1,5 10 ³ /L	2 (6%)
Neutropenia severa	<500 10 ³ /L	0

Tabla 7. Número de pacientes que desarrollaron trombocitopenia posterior a la administración del medicamento tocilizumab más tratamiento estándar en pacientes COVID-19

Gravedad de neutropenia	Valores de referencia	No. pacientes
Trombocitopenia leve	<100 a 150 10 ³ /L	5 (14%)
Trombocitopenia moderada	50 a 99 10 ³ /L	2 (6%)
Trombocitopenia severa	< 50 10 ³ /L	0

DISCUSIÓN

Al valorar la seguridad del medicamento tocilizumab en pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19 y evaluar los eventos adversos que se identificaron durante el monitoreo de 28 días en nuestro estudio, donde encontramos que las infecciones secundarias fueron identificadas en los primeros 8 días posteriores a la administración de una sola dosis

de tocilizumab, esto lo podemos comparar con el estudio retrospectivo de Campochiaro *et al.*, donde evaluaron la seguridad y eficacia durante 28 días e identificando una tasa de infección de una sola dosis de tocilizumab (9%) en comparación con una segunda dosis de tocilizumab (33%), con una $p=0,06^{11}$. Además, los resultados sobre la seguridad del medicamento tocilizumab se evaluó en otro estudio clínico aleatorizado, donde se clasificaron en un grupo con tocilizumab en comparación al placebo más tratamiento estándar por Salama *et al.*, y se identificó que en el grupo de tocilizumab 38 de los 250 (15,2%) pacientes desarrollaron eventos adversos graves en comparación al grupo del placebo más tratamiento estándar que fueron 25 de los 127 (19,7%) pacientes¹⁶, mientras que nosotros no encontramos eventos adversos graves en nuestro estudio. En un estudio de seguimiento a largo plazo el grupo de Pettit *et al.*, encontraron que las personas que recibieron el medicamento tocilizumab con enfermedad grave de COVID-19, aparecieron más infecciones secundarias tardías. Además, que un número considerado casos tuvieron complicaciones relacionadas con tocilizumab, como prueba de función hepática alteradas y reacción alérgica relacionada con la infusión, por lo cual nosotros solo encontramos que un solo paciente presentó daño al hígado inducido al medicamento tocilizumab¹⁷.

CONCLUSIONES

Este estudio de farmacovigilancia activa nos permite evaluar la seguridad del medicamento tocilizumab en los pacientes con COVID-19, identificando los riesgos asociados al medicamento y poder prevenir daño a los pacientes con COVID-19, observamos que las infecciones bacterianas, son la posible reacción adversa a medicamentos mayormente identificada en el presente estudio, seguidas de las alteraciones de laboratorio como neutropenia y trombocitopenias, por lo cual se sugiere realizar un seguimiento farmacoterapéutico para identificar alteraciones de laboratorio e infecciones bacterianas posiblemente asociadas en el uso del medicamento tocilizumab. Por otra parte, no encontramos la necesidad de ajustar dosis del medicamento tocilizumab en los pacientes con COVID-19 ni tampoco observamos que en los pacientes

con comorbilidades como diabetes mellitus tipo II existiera un incremento de las infecciones secundarias posterior a la administración del medicamento de tocilizumab.

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

Financiamiento: El presente estudio no fue patrocinado por ninguna institucional gubernamental de México, ni laboratorio farmacéutico ni cualquier otra.

Reacciones adversas a los medicamentos: En el presente estudio del medicamento tocilizumab fueron reportadas todas las reacciones adversas al medicamento al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

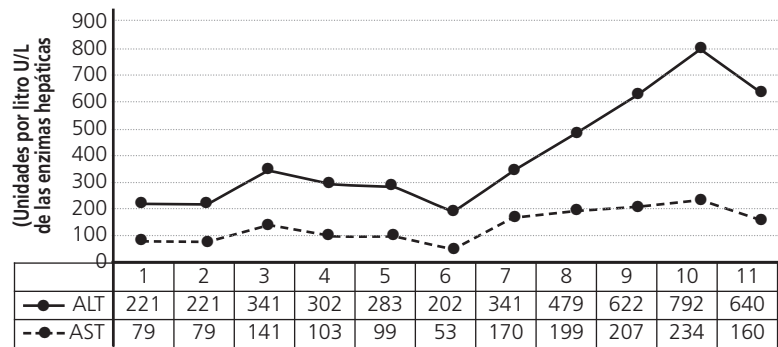
Agradecimientos: Dra. Karol S. Luna Buendía de la Universidad West-Hill, Facultad de Medicina y al Dr. Alejandro Quiroz-Martínez, líder del Departamento de Cardiología 8° Piso del Instituto Nacional de Cardiología Chávez, Ciudad de México, México.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Lan, S. H., Lai, C. C., Huang, H. T., Chang, S. P., Lu, L. C., & Hsueh, P. R. (2020). Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106103.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105954.
- Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020;40:511-18.
- Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. Medigraphic. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2020/ti201c.pdf>.
- Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf.
- Stone, J. H., Frigault, M. J., Serling-Boyd, N. J., Fernandes, A. D., Harvey, L., Foulkes, A. S., Horick, N. K., Healy, B. C., Shah, R., Bensaci, A. M., Woolley, A. E., Nikiforow, S., Lin, N., Sagar, M., Schrager, H., Huckins, D. S., Axelrod, M., Pincus, M. D., Fleisher, J., Sacks, C. A., ... BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 383(24), 2333-2344.
- Busani S., Bedini A., Biagioni E., Serio L., Tonelli R. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clin Infect Dis*. 2020.
- AEMPS. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [consultado 7 de octubre de 2020].
- Dirección General de Epidemiología. Lineamientos estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Enero 2021.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versión 23.0 <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>.
- Campochiaro, C., Della-Torre, E., Cavalli, G., De Luca, G., Ripa, M., Boffini, N., Tomelleri, A., Baldissera, E., Rovere-Querini, P., Ruggeri, A., Monti, G., De Cobelli, F., Zangrillo, A., Tresoldi, M., Castagna, A., Dagna, L., & TOCI-RAF Study Group (2020). Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 76, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021>.
- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:174-182. doi: 10.1182/asheducation.V2012.1.174.3798251.

Figura 1. Enzimas hepáticas ALT/AST incrementadas por tocilizumab



Seguimiento posterior de la administración del medicamento tocilizumab en el efecto de las enzimas hepáticas ALT/AST.
ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Figura 2. Distribución de microorganismos aislados en la coinfección de COVID-19 posterior a la administración de tocilizumab

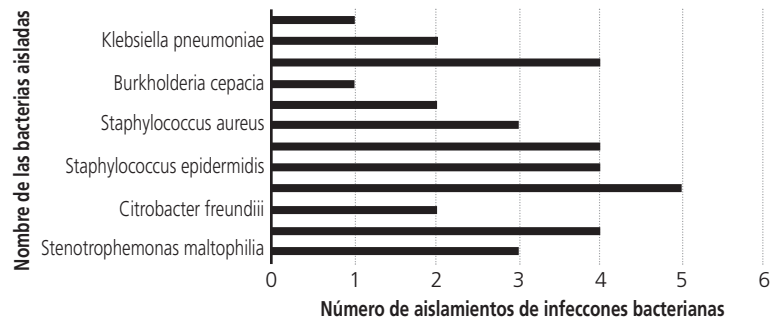
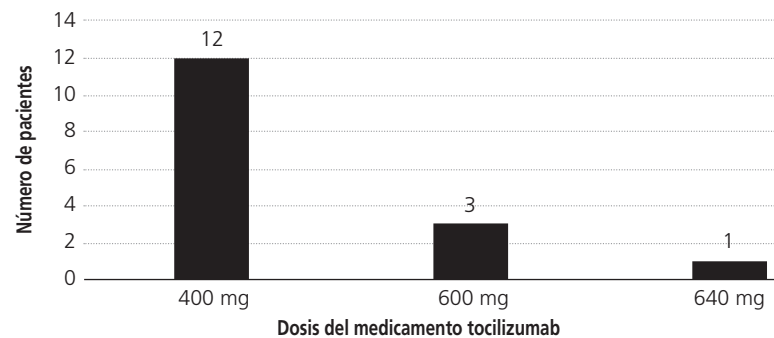


Figura 3. Distribución de infecciones secundarias por dosis de tocilizumab en los pacientes COVID-19



- Erkurt, M.A., Kaya, E., Berber, I., Koroglu, M., & Kuku, I. (2012). Thrombocytopenia in Adults: Review Article. *Journal of Hematology*. 1, 44-53.
- Lundh A. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 384(15),1473. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2100217>.
- Chaudhry, D., & Singh, P.K. (2020). Tocilizumab and COVID-19. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 24(9),741-743. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23608>.

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Estudio del uso de medicamentos con indicación off-label en pacientes pediátricos intrahospitalarios en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla

CASTRO BOLÍVAR JF¹, BARRIOS ARAUJO AM², NIGRINIS PÉREZ AI³

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

2 Farmacéutica Asistencial. Hospital Regional Manuela Beltrán. Socorro. Santander (Colombia)

3 Jefe de Local Cruz Verde 384 Santiago de Chile (Chile)

Fecha de recepción: 14/02/2022 - Fecha de aceptación: 01/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100006>

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el uso de los medicamentos con indicaciones off-label en pediatría intrahospitalarios en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla-Atlántico.

Metodología: El diseño empleado en este estudio fue observacional, donde se obtuvo la frecuencia de las prescripciones y administración de los medicamentos con indicación no aprobada. El estudio se realizó en cuatro fases, la primera fue la búsqueda sistemática de medicamentos basados en la literatura científica, en la segunda fase se seleccionaron los pacientes basados en los criterios de inclusión del estudio, la tercera fase se realizó el análisis y procesamiento de los datos y la cuarta fase fue la construcción del listado de medicamentos off-label.

Resultados: Se realizó un seguimiento a 204 pacientes de los pabellones Caribe y UCI Pediátrica, que cumplieran con

los criterios de inclusión, durante el periodo de tres meses de estudio. Se identificaron 386 medicamentos con indicación off-label en 765 prescripciones durante el periodo de estudio, identificándose al menos un medicamento prescrito con uso no incluido o indicación off-label. Según su acrónimo a nivel de la clasificación ATC, los pertenecientes a los tres niveles o grupos más destacados fueron los pertenecientes al grupo J con un 26,94%, grupo N 20,98% y el grupo C con un 16,68% de las prescripciones.

Conclusiones: El mayor porcentaje de la población durante el periodo de estudio fue el primer año de vida. Los medicamentos con mayor número de prescripciones fueron el meropenem, la dipirona, salbutamol, espironolactona, enalapril, bromuro de ipatropio, la gentamicina, caspofungina, propranolol y tramadol.

Palabras clave: **Off-label, pediatría, indicación no aprobada, uso no incluido.**

Study of the use of medications with off-label indication in pediatric patients intrahospital in a third level clinic in the city of Barranquilla

SUMMARY

Objective: To study the use of drugs with off-label indications in in-hospital pediatric patients in a third-level Clinic in the city of Barranquilla-Atlántico.

Methodology: The design used in this study was observational, where the frequency of prescriptions and administration of drugs with an unapproved indication was obtained. The study was carried out in four phases, the first was the systematic search for drugs

based on the scientific literature, in the second phase the patients were selected based on the inclusion criteria of the study, the third phase was the analysis and processing of the data and the fourth phase was the construction of the list of off-label drugs.

Results: 204 patients from the Caribe and Pediatric ICU wards, who met the inclusion criteria, were followed during the three (3) month study period. 386 drugs with off-label indication were identified in 765 pres-

criptions during the study period, identifying at least one drug prescribed with use not included or off-label indication. According to its acronym at the level of the ATC classification, those belonging to the three most prominent levels or groups were those belonging to group J with 26.94%, group N 20.98% and group C with 16.68% of the prescriptions.

Conclusions: The highest percentage of the population during the study period was the first year of life. The medications with the highest number of prescriptions were meropenem, dipyrone, salbutamol, spironolactone, enalapril, ipatropium bromide, gentamicin, caspofungin, propranolol and tramadol

Key words: **Off-label, pediatrics, indication not approved, use not included.**

INTRODUCCIÓN

El concepto de uso off-label, o medicamentos de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS). Es el uso de medicamentos bajo condiciones no autorizadas por las agencias reguladoras de medicamentos para su comercialización, lo cual se debe a que estos medicamentos no han sido sometidos a ensayos clínicos de seguridad y eficacia. Los pacientes pediátricos suelen ser excluidos de los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos fármacos que, en ocasiones son usados de forma empírica. Este estudio evaluó las prescripciones para pacientes pediátricos hospitalizados.

El medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o sometido a ensayos clínicos. El utilizar un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada, es conocido como off-label¹.

En Colombia podemos encontrar las razones del uso de off-label como:

- Las prioridades de investigación están enfocadas a adultos.
- Consideraciones éticas y pocos estudios en niños que dan poca evidencia que no permiten tener resultados extrapolados a los resultados con adultos por muchas diferencias como los metabolismos y las enfermedades.
- En niños existe la necesidad de asegurar que los medicamentos sean seguros, eficaces y con dosis claramente identificadas.

En una investigación realizada en el año 2013 fueron reportadas 2.220 prescripciones con indicación off-label en pacientes pediátricos en un hospital de Bogotá².

En Colombia, el medicamento que tenga un uso no incluido en el registro sanitario, con evidencia de eficacia y seguridad que salvaguarde la vida, es nominado como UNIRS, para su evaluación y posterior aprobación por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). El proceso lo realiza la Sociedad Científica, ante el Ministerio de Salud y Protección Social (MPS) o por parte de este último. Culminado el proceso de revisión de oficio, algún titular no está de acuerdo con la inclusión del uso en su registro sanitario, el MPS podrá solicitar la modificación del registro sanitario³.

El INVIMA en 2015 dio a conocer una guía para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos, ASS-RSA-FM062. Se debe anexar reporte de la información científica, estudios clínicos, información generada por agencias regulatorias internacionales o documento técnico que justifique de manera sólida los cambios solicitados⁴.

Un elevado porcentaje de los medicamentos que se utilizan en niños a nivel internacional no están aprobados para su uso, por razones éticas, legales y económicas que justifican el no realizar ensayos clínicos, la industria farmacéutica supone una cuota de mercado pequeña para la mayor parte de los medicamentos off-label. Lo anterior da como resultado la ausencia de información de la eficacia y seguridad, por lo que se deben extrapolar los datos procedentes de estudios realizados en adultos, en el año 1968 Harry C. Shirley los denominó "huérfanos terapéuticos" por la falta de información científica⁵.

El presente estudio surge como necesidad insatisfecha de estudiar el uso de los medicamentos con indicaciones off-label en pacientes pediátricos intrahospitalarios en una clínica de la ciudad de Barranquilla-Atlántico para tomar las medidas

correctivas del uso de estos en la institución, a nivel pediátrico versus los medicamentos utilizados como off-label registrados en la literatura científica. La poca información científica para el uso de medicamentos de indicaciones no aprobadas; la ausencia de claridad y congruencia en las decisiones institucionales podría ocasionar problemas de acceso a ciertos medicamentos y riesgos para la salud².

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo descriptivo-propositivo de corte longitudinal. La población objeto fue de edades entre 1 día a 18 años ingresados durante los meses de abril a julio de 2020. Criterios de inclusión: pacientes de 1 día de nacido hasta 18 años, agrupados por grupos etarios, poseer prescritos medicamentos de uso off-label para tratar sus problemas de salud. Criterios de exclusión: pertenecientes a pabellones diferentes al pediátrico y UCI pediátrica.

En la figura 1 se describen las fases de elaboración del estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el análisis se identificaron a nivel nacional 7 medicamentos con indicación off-label^{6,7} en su mayoría antipsicóticos y a nivel nacional 52 medicamentos^{1,8-10}, para un total de 59 medicamentos con una diferencia significativa, lo que muestra una notable deficiencia de estudios sobre el uso de los medicamentos con indicación off-label en Barranquilla-Colombia en pacientes pediátricos.

En el periodo de estudio ingresaron 497 pacientes pertenecientes al pabellón Caribe y UCI Pediátrica, de los cuales 204 (41,04%) cumplieron con los criterios de inclusión. Con predominio del género masculino (54,41%) y femenino (45,59%), con edades entre 1 día y 1 año. La población de Fletcher-Covaleda PM *et al.*¹¹, realizado en la ciudad de Bogotá en el 2017 fue de 420 pacientes, incluyó prescripciones de psicofármacos, los pacientes de los grupos etarios fueron los menores de 14 años y mayores de 45 años. El estudio de E. Blanco *et al.*¹², el grupo de edades evaluado fue de 0 a 14 años y el número de la población fue el doble.

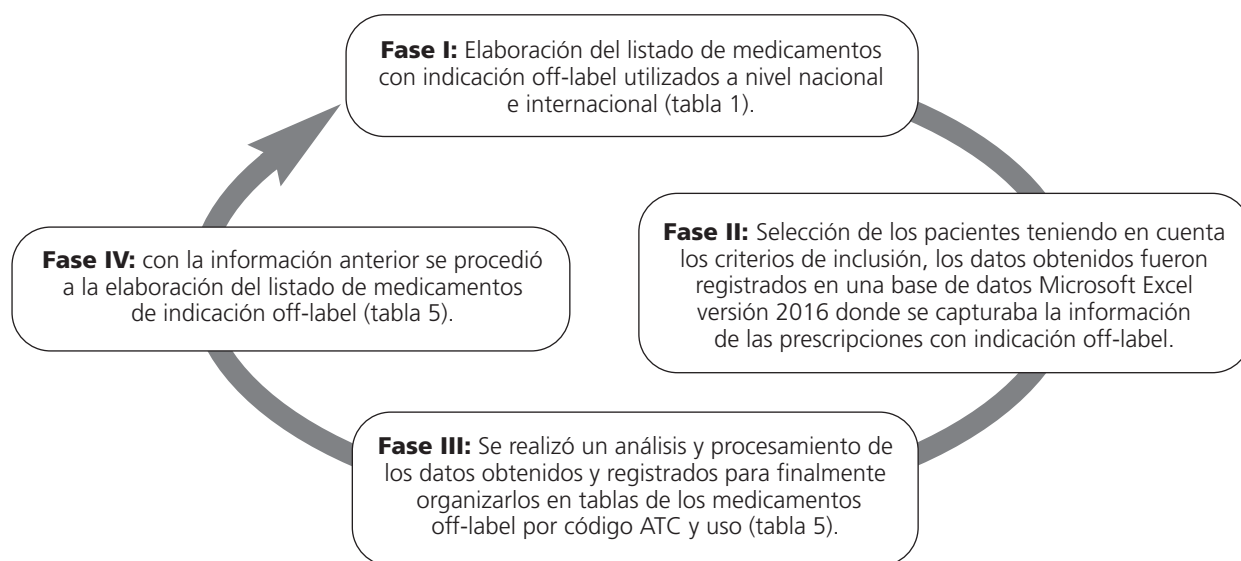
El número de pacientes incluidos en este estudio fue 4,25 veces mayor al reportado por López Martínez *et al.*¹⁰, que incluyeron pacientes ingresados en la UCI neonatal, clasificados como prematuros y a término. Al igual que los datos obtenidos por Morales Carpi *et al.*⁵ en el año 2008, que estudiaron pacientes pediátricos con edades entre 0 y 14 años.

La tabla 2 relaciona grupos etarios con mayor inclusión durante el periodo de estudio, el primer año de vida lactante menor con 82 (40,19%) de la población, seguido de los pertenecientes a los primeros 28 días de vida (neonato) con 47 (23,03%) y finalmente las edades entre los 3 y 6 años o preescolar con un 25 (12,25%) de la población en estudio.

La tabla 3 evidencia el tipo de régimen, destacándose el subsidiado con 179 (88%) de la población en estudio y 25 (12%) equivalente al régimen contributivo. En los estudios referenciados ninguno incluyó el tipo de régimen.

Los diagnósticos se agruparon por el código CIE-10 resultando 371 problemas de salud diferentes entre capítulos y subcapítulos, se detectaron pacientes con un mínimo de 1 y máximo de 4 diagnósticos de ingreso en cada uno de los 204 pacientes.

La tabla 4 muestra los 10 capítulos y subcapítulos del CIE 10 con mayor número de diagnósticos de ingreso de

Figura 1. Fases de elaboración del estudio**Tabla 1. Fármacos con indicación off-label más utilizados en pediatría de manera Intrahospitalaria según la bibliografía consultada**

Fármacos con indicación off-label utilizados a nivel nacional						Fármacos con indicación off-label utilizados a nivel internacional					
Nº	Fármaco	Dosis	Forma farmacéutica	Uso	Autor	Nº	Fármaco	Dosis	Forma farmacéutica	Uso	Autor
1	Amitriptilina		Tableta	Cefalea tensional – insomnio	6	1	Diazepam				8
2	Fluoxetina		Tableta	Cefalea tensional – insomnio	16	2	Ipratropio				8
3	Imipramina		Tableta	Trastorno depresivo	6	3	Cloranfenicol				8
4	Trazodona		Tableta	Trastorno depresivo	6	4	Morfina				8
						5	Furosemida				8
5	Ácido valproico		Tableta	Esquizofrenia	7	7	Ciclizina				8
7	Zolpidem		Tableta	Episodio depresivo	7	52	Otros				1, 9,10

Fuente: elaboración propia.

pacientes, con 371 diagnósticos. Estos fueron clasificados por: diagnósticos de ingreso individuales (subcapítulos) y enlazados así, capítulo XVI: ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal con 54 (26,47%), capítulo X: enfermedades del sistema respiratorio con 39 (19,11%), capítulo XVII: malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas 24 (11,76%), capítulo XVII: síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte 19 (9,31%), capítulo XV: embarazo, parto y puerperio con 17 (8,33%), capítulo IV: enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas con 13 (6,37%), capítulo XI: enfermedades del aparato digestivo con 9 (4,41%), capítulo VI: enfermedades del sistema nervioso 8 (3,92%), y capítulo III: enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad con 8 (3,92%). El estudio de López Martínez *et al.*¹⁰ fue similar, con el 50% de la población un diagnóstico de cardiopatía congénita.

La tabla 5 muestra nueve de los 72 medicamentos con prescripción off-label durante el estudio, difiere del número total de medicamentos obtenido por Morales-Carpi C. *et al.* con 152 medicamentos⁵, Danés Carreras I. *et al.* con 92 medicamentos⁹, Blanco-Reina E. *et al.* con 74 medicamentos¹² y R. López Martínez *et al.* con 48 medicamentos¹⁰. Los medicamentos con indicación off-label con mayor número de prescripciones con sus respectivos diagnósticos de ingreso, fueron el meropenem con 42 (10,62%) prescripciones y el más prescrito en el grupo etario de los primeros 28 días de vida y los menores de 3 meses de vida, seguido de la dipirona con 39 (10,10%) de las prescripciones más utilizado en población pediátrica perteneciente a los primeros 28 días de vida y primer año de vida lactante y el salbutamol con 32 (8,29%) de indicaciones off-label en pacientes de los grupos etarios de los primeros 28 días de vida, el primer año de vida lactante, segundo año de vida lactante mayor hasta los 3 años. Durante el periodo de estudio donde se identificaron 386 indicaciones off-label, estos fueron

Tabla 2. Grupos etarios y género de la población en estudio

Grupos etarios	Genero					
	F	%	M	%	Total	% total
Primeros 28 días de vida (neonato)	20	21,51	27	24,32	47	23,03
1er año de vida lactante menor	46	49,46	36	32,43	82	40,19
2do año de vida lactante mayor	3	3,23	8	7,21	11	5,39
3 años a 6 (preescolar)	11	11,83	14	12,61	25	12,25
7 a 12 (escolar)	4	4,30	16	14,41	20	9,8
13-17 (adolescente)	9	9,68	10	9,01	19	9,31
Total	93	100,00	111	100,00	204	99,97

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Regímenes del sistema de salud

Clasificación	Régimen			
	Contributivo	%	Subsidiado	%
Primeros 28 días de vida (neonato)	3	1,47%	44	21,57%
1er año de vida lactante menor	10	4,90%	72	35,30%
2do año de vida lactante mayor	1	0,49%	10	4,90%
3 años a 6 (preescolar)	3	1,47%	22	10,78%
7 a 12 (escolar)	5	2,45%	15	7,35%
13-17 (adolescente)	3	1,47%	16	7,84%
Total	25	12%	179	88%

Fuente: elaboración propia.

clasificados por grupos ATC sobresaliendo el grupo J antiinfecciosos en general para uso sistémico 104 (26,94%) prescripciones, grupo N sistema nervioso 81 (20,98%) prescripciones, grupo C sistema cardiovascular 54 (16,68%) prescripciones, grupo A del sistema digestivo y metabolismo con 20 prescripciones, grupo R sistema respiratorio 61 prescripciones off-label. Similar a lo reportado por Danel Carreras I. *et al.*⁹ Donde el grupo J de antiinfecciosos de vía sistémica fue el de mayor relevancia con mayor número de prescripciones (33), seguido del grupo N (14) y por último el grupo C (8).

La tabla 6 muestra nueve medicamentos con indicación off-label con mayor número de prescripciones con sus diagnósticos de ingreso detallándose la indicación aprobada para su uso versus la indicación en el estudio, esta última corresponde a la descrita en el prospecto.

De estos medicamentos identificados tres corresponden a la lista de medicamentos con indicación off-label, de la literatura base en el estudio^{1,6,8-10,13}. García-Sabina A. *et al.* incluyó el salbutamol¹, Danés Carreras I. *et al.* insertó el bromuro de ipratropio como uso off-label sin describir su indicación y la gentamicina utilizada en la profilaxis en el tratamiento de prematuros⁹.

En los niños se experimentan cambios durante su desarrollo lo que puede ocasionar cambios provisionales en la absorción y metabolismo de fármacos afectando la eficacia y

seguridad. Es de vital importancia estudiar su comportamiento en población pediátrica, donde hay pocos estudios clínicos, por esta razón se hacen vulnerables y su indicación sin garantizar la seguridad y eficacia¹⁴.

Las indicaciones de las prescripciones del meropenem fueron la sepsis bacteriana del recién nacido no especificada con 22 (5,92%) y el trabajo de parto prematuro con 5 (1,34%). Su indicación estuvo acorde con lo descrito en su ficha técnica, indicado en pacientes pediátricos mayores de 3 meses, pero no existe experiencia clínica en menores de 3 meses por IV¹⁵. Por lo tanto, la prescripción de este medicamento es considerada como indicación off-label. Los efectos secundarios en población pediátrica son datos no muy específicos al no ser la población objetivo predestinado para su uso, los efectos no son totalmente identificados, algunos efectos adversos podrían ser riesgo de toxicidad hepática, en el sistema nervioso central puede ocasionar, cefalea, parestesia rash, prurito, urticaria. Raramente se han observado reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica¹⁶.

La dipirona fue prescrita en 39 (10,10%) pacientes con neoplasias, fiebres persistentes de origen desconocido distribuidos así: 6 (1,61%), seguido de 3 (0,8%) indicaciones cada una, el prospecto indica que este medicamento en los niños debe utilizarse en casos severos y otros tratamientos hayan resultado

Tabla 4. Asociación grupos y subgrupos CIE 10 más destacados

Nº	Capítulo CIE10	n (%)	Subcapítulos CIE10	n (%)
1	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	54 (26,47%)	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	35 (64,81%)
			Dificultad respiratoria del recién nacido	16 (29,62%)
			Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido	3 (5,55%)
2	Enfermedades del sistema respiratorio	39 (19,11%)	Neumonía debida a estreptococos <i>pneumoniae</i>	27 (69,23%)
			Bronquitis aguda debida a estreptococos	7 (17,94%)
			Bronquiolitis aguda	5 (12,82%)
3	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	24 (11,76%)	Malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones	12 (50,00%)
			Tetralogía de Fallot	4 (16,66%)
			Bloqueo cardíaco congénito	4 (16,66%)
			Síndrome de Down	4 (16,66%)
4	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	19 (9,31%)	Convulsiones no clasificadas en otra parte	8 (42,10%)
			Ictericia no especificada	5 (26,31%)
			Fiebre persistente	3 (15,78%)
			Fiebre de origen desconocido	3 (15,78%)
5	Embarazo, parto y puerperio	17 (8,33%)	Trabajo de parto prematuro con parto prematuro	17 (100,00%)
6	Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	13 (6,37%)	Desnutrición proteicoenergética severa, no especificada	10 (76,92%)
			Acidosis metabólica	3 (23,07%)
7	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	13 (6,37%)	Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso	5 (38,46%)
			Septicemia estreptocócica, no especificada	5 (38,46%)
			Septicemia no especificada	3 (23,07%)
8	Enfermedades del aparato digestivo	9 (4,41%)	Hemorragia gastrointestinal, no especificada	6 (66,66%)
			Otros trastornos del intestino	3 (33,33%)
9	Enfermedades del sistema nervioso	8 (3,92%)	Otras epilepsias y síndromes epilépticos generalizados	8 (100,00%)
10	Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	8 (3,92%)	Anemia de tipo no especificado	4 (50,00%)
			Otras anemias nutricionales	4 (50,00%)

Fuente: elaboración propia.

ineficaces, o el paciente sea intolerante a otros agentes antihipertensivos. Debe administrarse durante un periodo corto. Con estricto control clínico en niños menores de 1 año. Uso no recomendado en lactantes menores de 3 meses o niños con peso menor a 5 kg porque puede producir una posible alteración de la función renal¹⁵, al evidenciarse un aumento de la vida media, con 2,5 o más de 40 horas, lo que puede contribuir a reacciones adversas por acumulación del fármaco^{17,18}.

El salbutamol fue prescrito en 32 (8,29%) pacientes, para el tratamiento de la neumonía originada por estreptococos *pneumoniae* 10 (2,69%), bronquitis aguda debida a estreptococos 9 (2,42%) y la dificultad respiratoria del recién nacido 4 (1,07%), prescrito acorde con el prospecto. En niños menores de 4 años no se ha evaluado la seguridad y eficacia. Se han realizado 3 estudios (SB020001, SB030001, SB030002) a las dosis recomendadas, los resultados muestran que el salbutamol tiene un perfil de seguridad comparable con pacientes mayores de 4 años¹⁹, pero en sus indicaciones existe restricción a menores de 4 años, la decisión de la inclusión de nuevos usos o población a la que es destinado debe ser realizada por la comunidad científica internacional nominándolo con estudios que demuestren la eficacia y seguridad en esta población.

El enalapril fue prescrito en malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones 6 (1,61%), tetralogía de

Fallot 3 (0,68%) y en otras cardiopatías 10 (2,69%). Aún no se ha evaluado completamente la eficacia y seguridad del enalapril en niños y adolescentes¹⁵. La seguridad y la eficacia son los principales objetivos en el desarrollo de un medicamento, esto garantiza la diferencia entre una dosis habitualmente efectiva y una dosis que pueda producir efectos secundarios graves, por lo cual su uso debe estar garantizado.

El bromuro de ipatropio fue prescrito en patologías como la neumonía por estreptococos *pneumoniae* en 3 (0,8%) pacientes, bronquitis aguda debida a estreptococos en uno (0,26%) y la bronquiolitis aguda con 2 (0,53%). Su uso ha sido indicado en niños mayores de 12 años¹⁵. Su eficacia y seguridad aún no han sido evaluadas en esta población. Por lo cual su indicación puede ser considerada como UNIRS.

La gentamicina fue prescrita en la sepsis bacteriana del recién nacido no especificada con 13 (3,5%), su uso es indicado en neonatos con más de una semana de vida, por lo cual el uso de este medicamento en recién nacidos corresponde a una indicación off-label¹⁵. La nefrotoxicidad y ototoxicidad constituyen los principales efectos adversos. Tanto la nefrotoxicidad como la ototoxicidad se relacionan con concentraciones persistentemente elevadas. Es necesario revisar la necesidad de monitorización plasmática sistemática y la posología de gentamicina en este grupo de pacientes²⁰.

Tabla 5. Relación de medicamentos prescritos y los diagnósticos de ingreso clasificados por el CIE 10

Nº	Código ATC	Medicamentos	n	%	Dx CIE10	n	%
1	J01DH05	Meropenem	42	10,62	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	22	5,92
					Trabajo de parto prematuro con parto prematuro	5	1,34
2	N02BB02	Dipirona	39	10,10	Neoplasias	6	1,61
					Fiebre persistente	3	0,8
					Fiebre de origen desconocido	3	0,8
3	R03AC02	Salbutamol	32	8,29	Neumonía debida a estreptococos <i>pneumoniae</i>	10	2,69
					Bronquitis aguda debida a estreptococos	9	2,42
					Dificultad respiratoria del recién nacido	4	1,07
4	C09AA02	Enalapril	19	4,92	Malformaciones congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones	6	1,61
					Tetralogía de Fallot	3	0,8
					Otras cardiopatías	10	2,69
5	Bromuro de Ipatropio	Bromuro de ipatropio	18	4,66	Neumonía debida a estreptococos <i>pneumoniae</i>	3	0,8
					Bronquitis aguda debida a estreptococos	1	0,26
					Bronquiolitis aguda	2	0,53
6	J01GB03	Gentamicina	18	4,66	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	13	3,5
7	J02AX02	Caspofungina	15	3,88	Tetralogía de Fallot	2	0,53
					Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	6	1,61
8	C07AA05	Propanolol	13	3,36	Tetralogía de Fallot	4	1,07
					Otras cardiopatías	9	2,42
9	N02AX02	Tramadol	13	3,36	Quemaduras y corrosiones	4	1,07
					Otros tipos de dolor	9	2,42
72	Otros medicamentos		386	100	Otros diagnósticos		

Fuente: elaboración propia.

La caspofungina se prescribió para la tetralogía de Fallot 2 (0,53%) y la sepsis bacteriana del recién nacido no especificada con 6 (1,61%). Su uso en lactantes menores de 3 meses su seguridad y eficacia aún no han sido evaluadas, por lo cual su uso no resulta seguro y no se puede comprobar la efectividad en su tratamiento farmacológico¹⁵.

El propanolol fue prescrito en diagnósticos como la tetralogía de Fallot en 4 (1,07%) y en otras cardiopatías en un 9 (2,42%), el uso en pacientes pediátricos aún no ha sido estudiado por lo cual su seguridad y eficacia no se han evaluado¹⁵.

El tramadol fue prescrito en patologías como las quemaduras y corrosiones en 4 (1,07%), en otro tipo de dolor en 9 (2,42%), este medicamento está asociado a riesgos de depresión del sistema respiratorio e hipotensión, además de producir RAM como estreñimiento, sedación y vómitos. Su indicación en menores de 12 años puede considerarse UNIRS²¹.

En Colombia el INVIMA posee normas para la protección de la salud individual y colectiva de los colombianos^{22,23}. Algunos medicamentos con registro sanitario vigente, se usan

de formas diferentes a las autorizadas. Actualmente existen los UNIRS (Anexo 7), los usos incluidos corresponden a nominaciones que hicieron sociedades científicas desde el año 2014 que fueron evaluadas por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), quienes emitieron un concepto favorable para su prescripción.

La Resolución 1885 de 2018, el Ministerio de Salud y Protección Social estableció el mecanismo de nominación, evaluación y aprobación de los UNIRS por razones legales y técnicas²².

Dentro de los 72 medicamentos catalogados como UNIRS se destacan 6 medicamentos del estudio, los cuales se encuentran semaforizados de la siguiente manera: verde en los que existe evidencia de la eficacia y seguridad: amikacina, ganciclovir, hidrocortisona, sildenafilo y el levetiracetam y el color amarillo que poseen información de la eficacia y la seguridad, no suficiente, se sugiere ampliar la revisión, en este grupo como el nifedipino. Se colige que existen tres razones por las cuales los medicamentos no son registrados en el listado UNIRS: 1. La falta de evidencia cien-

Tabla 6. Relación de medicamentos en niños menores a 1 día de nacido y menores de 18 años con indicación off-label con los diagnósticos de ingreso clasificados por el CIE 10 y su indicación

Nº	Medicamento	Indicación aprobada	Indicación en el estudio	Off-label
1	Meropenem 1g/IV/12h	Infecciones severas	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	No autorizado en menores de 3 meses ^{15,17,18}
			Trabajo de parto prematuro con parto prematuro	
2	Dipirona 1g/2mL/IV/8h	Antipirético, analgésico y espasmódico	Neoplasias	Como en perfusión continua es un uso off-label ^{15,17,18}
			Fiebre persistente	
			Fiebre de origen desconocido	
3	Salbutamol 4 puff/OV/6h	Asma bronquial, broncoespasmo y procesos asociados a la obstrucción de las vías respiratorias	Neumonía debida a estreptococos <i>pneumoniae</i>	Menores de 4 años está fuera de ficha técnica (E: off-label) ^{15,17,18}
			Bronquitis aguda debida a estreptococos	
			Dificultad respiratoria del recién nacido	
4	Enalapril 5mg/VO/12h	HTA, ICC	Malformaciones congénitas de las cámaras cardiacas y sus conexiones	Aún no se ha evaluado completamente la eficacia y seguridad del enalapril en niños y adolescentes ^{15,17,18}
			Tetralogía de Fallot	
			Otras cardiopatías	
5	Bromuro de ipatropio 2 Puff/ Otra vía/6h	Broncoespasmo, asma aguda y crónica	Neumonía debida a estreptococos <i>pneumoniae</i>	Su uso ha sido indicado en niños mayores de 12 años ^{15,17,18}
			Bronquitis aguda debida a estreptococos	
			Bronquiolitis aguda	
6	Gentamicina 40mg/IV/12h	Infecciones severas	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	Su uso está indicado en neonatos con más de una semana de vida, por lo cual el uso de este medicamento en recién nacidos corresponde a una indicación off-label ^{15,17,18}
7	Caspofungina 50mg/IV/12H	Infecciones fúngicas, Tto aspergillosis invasora, candidemia, peritonitis	Tetralogía de Fallot	Su uso en lactantes menores de 3 meses no está avalado, su seguridad y eficacia aún no han sido evaluadas ^{15,17,18}
			Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	
8	Propranolol 40mg/VO/12h	HTA, cardiopatías	Tetralogía de Fallot	El uso en pacientes pediátricos aún no ha sido estudiado por lo cual su seguridad y eficacia no ha sido evaluada ^{15,17,18}
			Otras cardiopatías	
9	Tramadol 5mg/IV/8h	Analgésico	Quemaduras y corrosiones	Su indicación en menores de 12 años puede considerarse uso no incluido en su ficha técnica ^{15,17,18}
			Otros tipos de dolor	

Fuente: elaboración propia.

tífica que soporte su indicación no incluido en su ficha técnica. 2. La tramitología y 3. La falta de interés por parte de los laboratorios farmacéuticos en realizar estudios en población pediátrica^{1,24}.

Las indicaciones off-label son realizadas por los médicos, basado en el juicio clínico y experiencia, de acuerdo al principio de autonomía médica y el riesgo beneficio para los pacientes, lo que garantiza la prescripción de medicamentos con registro sanitario, son las agencias sanitarias y su aprobación se basa en datos con evidencia clínica, estas evalúan la eficacia y la seguridad realizando evaluaciones del balance riesgo beneficio, el beneficio supera el riesgo potencial. Y

se garantiza que el medicamento será efectivo y no presentará riesgos potenciales durante su uso^{24,30}.

El hecho de que un medicamento no esté aún aprobado para uso en pediatría no significa que esté contraindicado, esto quiere decir que no existen datos suficientes, para validar su uso en situaciones o edades particulares²⁵. Ello podría crear un conflicto ético si se priva al paciente de sus supuestos beneficios²⁶. En estos casos el hecho de administrar un medicamento en esas circunstancias obliga a prescribir fuera de su uso descrito en la ficha técnica (respecto a dosis, grupo de edad, vía de administración, indicación diferente)²⁷⁻²⁹.

CONCLUSIONES

• Se identificó un listado de los medicamentos con indicación off-label utilizados en pacientes pediátricos intrahospitalarios en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Barranquilla-Atlántico, obteniendo 72 medicamentos con prescripción off-label durante el periodo de estudio. Los de mayor frecuencia fueron meropenem, dipirona, salbutamol, espironolactona, enalapril, bromuro de ipratropio, gentamicina, caspofungina, propranolol y tramadol.

• Se determinaron los factores incidentes en el uso de estos medicamentos con indicación off-label en pacientes pediátricos, se infiere tres razones fundamentales por la cual los medicamentos no son registrados como UNIRS. 1. La falta de evidencia científica que soporte su indicación no incluido en su ficha técnica, 2. La tramitología y 3. La falta de interés por parte de los laboratorios farmacéuticos en realizar estudios en población pediátrica.

• Se evaluó el perfil de utilización de medicamentos con indicación off-label en pacientes pediátricos, la mayor parte de estos medicamentos fueron prescritos en pacientes pertenecientes al grupo etario 1er año de vida lactante, grupo de pacientes con gran vulnerabilidad, al no existir suficientes estudios clínicos realizados con indicación en niños, las prescripciones de ciertos medicamentos son extrapolados con los estudios realizados en adultos, se debe garantizar la seguridad y eficacia del uso de medicamentos en este grupo de pacientes.

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

BIBLIOGRAFÍA

- García-Sabina A, Rabuñal Rey R, Martínez-Pacheco R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp*. 2011;35(5):264-77. Revisado 23/04/18.
- López, J. Seguridad y vigilancia en el uso off label. [Internet]. Colombia: Invima; 2016 [citado 28 de junio de 2018]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/eventos/IV-Encuentro-Nacional/Memorias/1-11-Seguridad-y-vigilancia-en-el-uso-off-label.pdf.
- ABECÉ Sobre: Medicamentos con Usos No Incluidos en Registro Sanitario – UNIRS. Ministerio de protección social. 2019. Disponible: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-medicamentos-con-unirs.pdf>.
- Guía para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos. INVIMA. 2017. Disponible: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/bioequivalencia/Guia-para-la-Presentacion-de-Modificaciones-al-Registro-Sanitario.pdf>.
- Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿Disponemos de información suficiente? *An Pediatr*. 2008;68(5):439-46. Revisado 26/04/18.
- Machado-Alba JE, David C, Plaza M, Solarte J. Patrones de prescripción de antidepresivos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. 2011;30(5):461-8. Revisado 23/04/18.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 1999; 80:F142-F145.
- Danés Carreras I, Vallano Ferraz A, de la Cruz Sagrañes G, Juárez Giménez JC, Arnau de Bolós JM. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. *An Pediatría* [Internet]. 2002;57(5):414-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403302779587> Revisado 20/3/18.
- López Martínez R, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Clemente Bautista S. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: Estudio prospectivo. *Farm Hosp*. [Internet]. 2005;29(1):26-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343\(05\)73632-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(05)73632-1). Revisado 20/03/18.
- Fletscher-Covalada PM, López-Gutiérrez JJ, Machado-Duque M, Machado-Alba JE. Off-label use of psychotropic drugs beyond officially approved indications in Colombia. *Rev Fac Med*. 2017;65(3):411-5. Revisado 23/04/18.
- Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria*. 2015;47(6):344-50. Revisado 23/04/18.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-1026. doi:10.1001/archinte.166.9.1021.
- Riva Natalia, Cáceres-Guido Paulo, Licciardone Nieves, Imlventarza Oscar, Monte Verde Marta, Staciuk Raquel, et al. Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales. *Farm Hosp*. [Internet]. 2017 Abr [citado 2019 Abr 24]; 41(2):150-168. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432017000200150&lng=es.<http://dx.doi.org/10.7399/fh>. 2017.41.2.10534.
- Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos (Bot PLUS 2.0): <https://botplusweb.portalfarma.com>.
- Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):703-18.
- Pediamécum. Edición 2012. Disponible en: <http://www.pediamecum.com>.
- Klasco RK (ed.): USP DI® Drug Information for the Healthcare Professional. Micromedex. Greenwood Village, Colorado (ed. 2014).
- Ficha técnica salbutamol. Asociación Española de pediatría. Febrero 17 de 2017. disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/salbutamol>.
- Buitrago T, Calderón C, Vallejos A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 2014;43:173-195.
- Telechea Héctor, Gesuele Juan, Grosso Pedro, Galarraga Florencia, Guzzo Florencia, Speranza Noelia, et al. Parámetros farmacocinéticos de gentamicina en recién nacidos de término: ¿Es necesario monitorizar en forma sistemática sus concentraciones plasmáticas? *Rev. chil. infectol*. [Internet]. 2016 Febrero [citado 2019 Agosto 03]; 33(1):7-11. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000100001&lng=es.<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000100001>.
- INVIMA [internet]. Bogotá, Colombia. Instituto Nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. Consultado [9 de junio del 2018]. Disponible en https://www.invima.gov.co/conformacion-de-las-salas-especializadas/239salasespecializadas/index.php?option=com_content&view=article&id=1064:atas-2006&catid=239:sala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio&Itemid=596.
- Quiénes somos. Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. disponible: <https://www.invima.gov.co/web/guest/qui%C3%A9nes-somos>.
- Listado UNIRS Marzo 2019. Ministerio de salud y protección social. Marzo de 2019. Disponible: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/MIPRES.aspx>
- Laughon M.M, Benjamin D, Mechanism to provide safe and effective drugs for children. *www. Pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-1585*.doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1585>. (accessed 01 March 2017).
- Delgado O, Puigventós F, Clóps A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp*. 2009;33(5):237-9.
- Bellis J R, Kirkham J J, Thiesen S Et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. <http://Gertrudis-Martí-Aromir-Pilar-Terradas-Mercader-M-Victoria-Borras-Pérez-Elizabeth-Blarduni-Cardón-Lidia-Castro-Feijóo-María-Chueca-Guindulain-Ignacio-Diez-López-M-Teresa-Muñoz-Calvo-Isolina-Riaño-Galán-M-Ángeles-Donoso-Sanz-Grupo-de-Ética-de-la-SEEP-Rev-Esp-Endocrinol-Pediatr-2017-Volumen-8-Edición-3-52-www.biomedcentral.com/1741-7015/11/238>. (accessed 01 March 2017).
- Isolina Riaño-Galán, M. Ángeles Donoso-Sanz, Grupo de Ética de la SEEP *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017 - Volumen 8. Edición 3 52 www.biomedcentral.com/1741-7015/11/238. (accessed 01 March 2017).
- Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV, Chai G, Rodríguez MJ. Impact of Pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics* 2014 Aug; 134(2):e512-8. doi: <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2987>.
- Benitz W E, Tatro DS. The pediatric drug handbook. (3ª ed.) St Louis: Mosby-year book, 1995.



Estudio observacional retrospectivo de eventos adversos asociados al tratamiento de COVID-19

BUENDÍA BRAVO S, SERNA ROMERO O, CRUZ CRUZ T

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid (España)

Fecha de recepción: 04/03/2021 - Fecha de aceptación: 06/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100007>

RESUMEN

Objetivos: Cuantificar y clasificar los eventos adversos (EA) asociados a los tratamientos empleados para la COVID-19. Describir los medicamentos empleados y su frecuencia de utilización.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, unicéntrico, que incluye pacientes adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2 con fecha de ingreso hospitalario entre el 13/03/2020 y 13/04/2020 y con fecha de alta o exitus anterior a 31/05/2020. El período de estudio fue el ingreso y los 30 días posteriores al alta. Se registraron datos demográficos, clínicos, relativos al tratamiento y a los EA. Se categorizó la probabilidad de causalidad del fármaco mediante el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.

Resultados: Se incluyeron 183 pacientes de los cuales en el 51% se registró algún evento adverso. Se utilizaron hasta 9 fármacos diferentes. La combinación más utilizada fue hi-

droxicloroquina más azitromicina (57,5%). Se notificaron 142 EA durante el ingreso, siendo los más prevalentes los trastornos hematológicos (24,6%) y gastrointestinales (15,5%). Un 29,6% son producidos probable o posiblemente por fármacos usados para el tratamiento de la COVID-19. El medicamento que produjo más reacciones adversas fue el lopinavir-ritonavir (25% de pacientes). Se detectaron 7 interacciones farmacológicas que produjeron alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma. En el período de estudio, la prevalencia de tromboembolismo es del 13,1%.

Conclusiones: Casi un tercio de los eventos adversos registrados durante la primera fase de la pandemia, pudieron ser debidos a los tratamientos empleados. La profilaxis anticoagulante adecuada y evitar las interacciones, son las principales claves para evitar problemas relacionados con medicamentos en los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: **COVID, seguridad, interacción.**

Retrospective observational study of adverse events associated with the treatments used for COVID-19

SUMMARY

Objectives: Quantify and classify adverse events (AE) associated with the treatments used for COVID-19. Describe the medication used and its frequency of use.

Material and methods: A retrospective, single-center study, including adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, hospital admission date between March 13th, 2020 and April 13th, 2020 and with a discharge or death date prior to May 31st, 2020. The study period was from the admission date and until 30

days after discharge. Demographic data, clinical data, treatment and adverse events were recorded. The probability of drug causality was categorized using the modified Karch and Lasagna algorithm.

Results: 183 patients were included of which 51% had some adverse event. Up to 9 different drugs were used. The most used combination was hydroxychloroquine plus azithromycin (57.5%). 142 AE were reported during admission, being haematological (24.6%) and gastrointestinal (15.5%) disorders the most prevalent. 29.6% are probably or possibly

produced by drugs used for the treatment of COVID-19. The drug that caused the most adverse reactions was lopinavir-ritonavir (25% of patients). Seven drug interactions were detected that produced lengthening of the QT interval of the electrocardiogram. In the study period, the prevalence of thromboembolism is 13.1%.

Conclusions: Almost a third of the adverse events registered during the first phase of the pandemic could be due to the treatment used. Adequate anticoagulant prophylaxis and avoiding interactions are the main keys to prevent drug-related problems in patients with COVID-19.

Key words: **COVID, security, interaction.**

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de una nueva enfermedad, producida por la infección del coronavirus SARS-CoV-2, denominada COVID-19, ha supuesto en el año 2020 un reto mundial para los profesionales sanitarios, que se han enfrentado a una emergencia sanitaria. Al principio de la epidemia, no se disponía de ningún tratamiento autorizado para la nueva enfermedad y la evidencia procedente de ensayos clínicos controlados era insuficiente. Todo ello dio lugar al reposicionamiento de fármacos autorizados para otras indicaciones en base a la bibliografía disponible en ese momento y el balance riesgo-beneficio favorable. La Organización Mundial de la Salud define este tipo de utilización de fármacos como MEURI (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions)¹.

Se han utilizado como antivirales: lopinavir-ritonavir, remdesivir, hidroxicloroquina (asociado o no a azitromicina) e interferon, y como inmunomoduladores: tocilizumab, siltuximab, ruxolitinib, baricitinib, anakinra o colchicina².

Según la NCCMERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention), se define un **evento adverso a fármacos**, como cualquier daño resultante de la intervención médica relacionado con un medicamento³. Los que no se pueden prevenir y son inherentes al medicamento, se denominan **reacciones adversas**. Por el contrario, aquellos prevenibles como las interacciones farmacológicas son **errores de medicación**⁴.

Una **reacción adversa a medicamentos (RAM)** es todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre⁵. Para determinar el nivel de probabilidad por la que se puede considerar que el agente causal es un determinado fármaco, se puede emplear la puntuación del algoritmo de Karch y Lasagna modificado⁶.

La seguridad de la combinación de los medicamentos utilizados para tratar la COVID-19, se ha ido evaluando por el Sistema Español de Farmacovigilancia con las notificaciones de sospechas de reacciones adversas⁷ pero no hay estudios de utilización de estos medicamentos publicados en condiciones reales de uso.

El objetivo principal de este estudio es cuantificar y clasificar los eventos adversos asociados a los tratamientos empleados para la COVID-19 para poder describir el perfil de seguridad de los mismos. El objetivo secundario, es describir los medicamentos empleados en la infección por SARS-CoV-2 y su frecuencia de utilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, en un hospital general. Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2 que ingresan en unidades de hospitalización, con fecha de ingreso hospitalario entre el 13 de marzo de 2020 y el 13 de abril de 2020, con fecha de alta o exitus anterior a 31 de mayo de 2020 y que han sido tratados con alguno de los siguientes fármacos durante más de 2 días: lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, interferón beta o remdesivir.

El período de estudio fue el ingreso y los 30 días posteriores al alta. Las fuentes de información utilizadas fueron: la historia clínica electrónica del hospital (Selene®) y el programa de Farmacia (Farmatools®).

Se diseñó una base de datos con las siguientes variables a recoger:

1) Datos demográficos: Edad, sexo y comorbilidades.

2) Datos relativos al ingreso hospitalario: Fecha de ingreso, fecha de alta o exitus, si requiere ingreso en UCI y si requiere asistencia sanitaria en el centro 30 días post-alta.

3) Datos clínicos: Si tiene diagnóstico clínico de neumonía y escala CURB-65 al ingreso (gravedad).

4) Datos relativos al tratamiento: Utilización de fármacos del protocolo intrahospitalario de tratamiento de COVID-19 (medicamento, pauta, fecha de inicio y fin) y registro de medicación concomitante.

5) Datos referentes al evento adverso: Se registró cualquier evento adverso que conste en la historia clínica durante el período de estudio. Si el paciente fue tratado con lopinavir-ritonavir o colchicina, se prestó especial atención al registro de alteraciones gastrointestinales. Si fue tratado con hidroxicloroquina, se registró electrocardiogramas e intervalo QT corregido (QTc). Si fue tratado con tocilizumab, se registraron los parámetros analíticos de sangre de los 7 días posteriores al tratamiento.

6) Para el análisis de eventos adversos: En aquellos eventos adversos en los que un fármaco puede ser el causante, se categorizó la causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado, y se registró si ha requerido suspensión del mismo.

Si consta trombopenia inducida por heparina (TIH), se calculó la puntuación TIH score⁸.

El estudio fue autorizado por el CEIm (Comité de Ética de Investigación con Medicamentos) de referencia de nuestro Hospital.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, fueron incluidos **183 pacientes** con edad media (desviación estándar, SD) de 64,2 (15,2) años. Las características basales se describen en la tabla 1.

De los 183 pacientes, el 13,1% requirieron Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 13,7% fallecieron y 16,3% necesitaron asistencia sanitaria en los 30 días post-alta (33% por no haberse resuelto la sintomatología respiratoria, 13% por tromboembolismo, 10% por problema neurológicos, 10% por otras infecciones y 34% por otras causas). De estos pacientes que acuden a Urgencias en el mes posterior al alta, el 30% reingresa.

En cuanto a los fármacos utilizados se ha usado: hidroxicloroquina o lopinavir-ritonavir en monoterapia en un 8,7% de los pacientes, combinaciones de ambos en el 33,8% de pacientes y la combinación hidroxicloroquina potenciada con azitromicina en el 57,5%. En el 15,3% de los casos se emplean 3 o 4 fármacos con potencial antiviral por paciente. Las pautas empleadas en nuestro hospital se muestran en la tabla 2.

En el caso de lopinavir-ritonavir, la duración media del tratamiento ha sido de 7,6 días (mínimo 1 y máximo 14 días). Fue prescrito tocilizumab en 44 pacientes con una media (SD) de 1,44 (0,50) dosis por paciente, y colchicina en 2 pacientes.

La distribución de la utilización de los fármacos más representativos se puede observar en la figura 1.

Respecto a los eventos adversos registrados durante el ingreso, fueron notificados 142 en 93 pacientes, de los cuales el 54,2% están relacionados con estancias en UCI. El detalle de los eventos adversos puede verse en la tabla 3.

Los **trastornos hematológicos** son el evento adverso más prevalente. En total, se han producido 35 eventos

adversos, de los cuales el 57% son tromboembolismos (mayoritariamente pulmonar) y 43% son alteraciones del hemograma. Se ha registrado 1 posible TIH, que queda excluida según el TIH score. El 9% se refieren a leucocitosis reactiva.

También destacan los **trastornos gastrointestinales** (68% diarrea), que suponen un 32% de suspensión precoz de fármacos, mayoritariamente lopinavir-ritonavir (86% de los casos).

Por otra parte, el 11% de los eventos adversos son **infecciones secundarias**, en su mayoría sobreinfecciones bacterianas (81%), en un 14% hongos en la boca (muguet) y en un 5% se produce reactivación de virus herpes. Conllevó la retirada precoz de corticoides en el 5%.

Respecto a los **trastornos psiquiátricos**, en un 43% hay delirio, agitación o ansiedad (cuadros hiperactivos, mayoritariamente delirium post-UCI), en un 36% confusión o disminución del nivel de conciencia (cuadros hipoactivos) y en un 21% hay alucinaciones. Esta circunstancia se solventa con la introducción de fármacos antipsicóticos o ansiolíticos y supone la retirada de fármacos (hidroxicloroquina y lopinavir-ritonavir) en el 14% de los pacientes.

En cuanto a las **alteraciones cardiacas**, el 70% se refieren a alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma (EC) y de éstas sólo en 1 paciente hay sintomatología de arritmia. La hidroxicloroquina está implicada en el 86% de alargamientos del intervalo QT, y en todos los casos se combina con un inhibidor enzimático u otro fármaco con riesgo potencial (levofloxacino o risperidona).

En los pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, se ha detectado que en el 31,9% de pacientes no consta que se haya realizado un electrocardiograma basal al ingreso y en el 1,6% de pacientes el hallazgo de un pequeño alargamiento del QT basal supone la no adición de lopinavir-ritonavir a la hidroxicloroquina.

Respecto a las **alteraciones hepáticas**, en todas se ha descrito hipertrasaminemia y se refieren a pacientes críticos. En el 50% motivó la retirada de algún fármaco.

Hubo tres **reacciones alérgicas**, una de ellas fue una reacción sistémica con suspensión de lopinavir-ritonavir e hidroxicloroquina, y otras dos toxicodermia de tipo rash.

En el mes posterior al alta se encontraron 20 eventos adversos. El más prevalente es el tromboembolismo (4 pacientes). En total, en el período de estudio, el 2,2% de los pacientes sufre trombosis en vena periférica (TVP) y el 10,9% tromboembolismo pulmonar (TEP).

El 29,6% de los eventos adversos podrían deberse a un fármaco empleado en el tratamiento de la COVID-19 (figura 2).

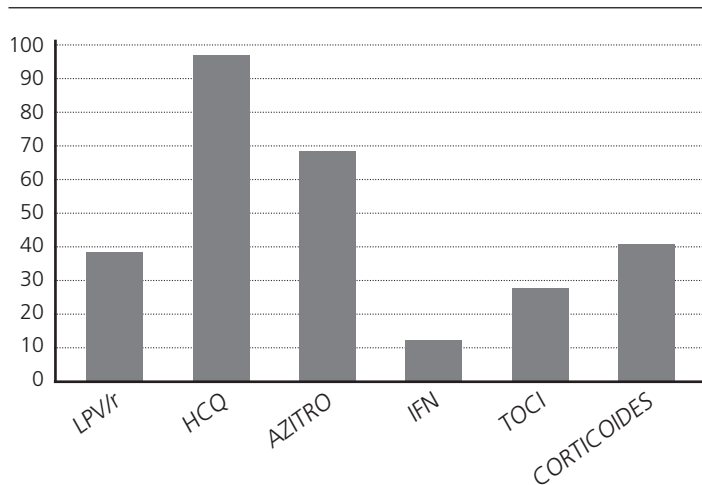
En el 17% de estos eventos, hay al menos una interacción. Las reacciones adversas están notificadas en un 25% de pacientes de lopinavir-ritonavir, un 17% de los que toman corticoides y en el 7,7% de los toman hidroxicloroquina.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	N (%)
Sexo	
Hombres	117 (63,9%)
Mujeres	66 (36,1%)
Comorbilidades más prevalentes	
Hipertensión	99 (54,1%)
Diabetes Mellitus	57 (30,9%)
Antecedentes neurológicos (como ictus)	32 (17,4%)
Asma	22 (11,8%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	14 (7,8%)
Diagnóstico al ingreso	
Neumonía	182 (99,5%)
Infección respiratoria sin neumonía	1 (0,5%)
Escala CURB-65 de neumonía	
0-1 puntos	131 (72,0%)
2 puntos	33 (18,1%)
Más de 2 puntos	18 (9,9%)

Tabla 2. Pautas posológicas de los fármacos empleados para el tratamiento de COVID-19

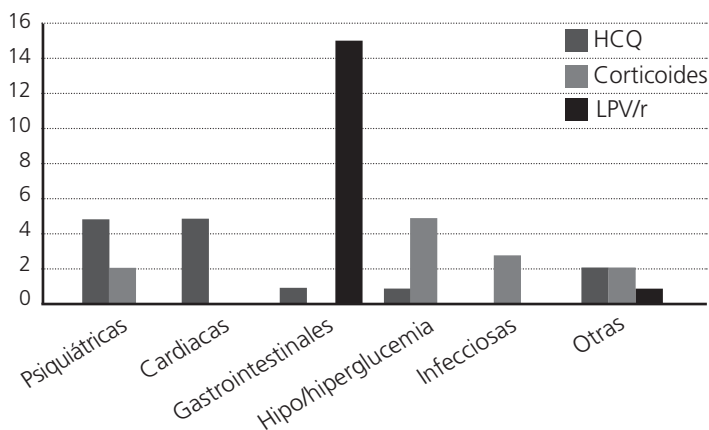
Fármaco	Pauta posológica y vía	Duración
Azitromicina (potenciador de HCQ)	500 mg cada 24 horas primer día y 250 mg cada 24 horas, 4 días	5 días
Colchicina	0,5 mg cada 12 o 24 horas. Vía oral	14 días
Dexametasona	Dexametasona 20 mg cada 24 horas durante 5 días seguido de 10 mg cada 24 horas durante 5 días más, vía intravenosa	10 días
Hidroxicloroquina (HCQ)	200 mg cada 8 horas o bien 400 mg cada 12 horas primer día y 200 mg cada 12 horas, 4 días. Vía oral	5 días
Interferon beta 1b	0,25 mg cada 48 horas subcutáneo	10 días
Lopinavir-ritonavir	400/100 mg cada 12 horas, vía oral	10-14 días
Metilprednisolona	Bolos de 125 a 250 mg al día. Vía intravenosa	2-3 días
Remdesivir	200 mg el primer día y resto 100 mg cada 24 horas. Vía intravenosa	5-10 días
Tocilizumab	8 mg/kg (máximo 800 mg) vía intravenosa. Una o dos dosis separadas 12 horas. Se puede estandarizar a dosis fijas según peso de 400 mg a 600 mg	1 día

Figura 1. Porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos empleados en la COVID-19

AZITRO: azitromicina; HCQ: hidroxiclороquina; IFN: interferón beta 1b; LPV/r: lopinavir/ritonavir; TOCI: tocilizumab.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos durante el ingreso

Eventos adversos	n (%)
Trastornos hematológicos	35 (24,6)
Trastornos gastrointestinales	22 (15,5)
Otras infecciones	19 (13,4)
Trastornos psiquiátricos	14 (9,9)
Alteraciones cardíacas	10 (7,0)
Úlceras por presión (upp)	10 (7,0)
Trastornos neurológicos	10 (7,0)
Hipo/hiperglucemias	6 (4,2)
Alteraciones hepáticas	6 (4,2)
Sin clasificar	5 (3,5)
Reacciones alérgicas	3 (2,1)
Neumotorax	2 (1,4)
Total	142 (100)

Figura 2. Número de reacciones adversas probables o posibles debidas a fármacos usados en el tratamiento de la COVID-19

HCQ: hidroxiclороquina; LPV/r: lopinavir-ritonavir.

DISCUSIÓN

Los protocolos hospitalarios de tratamiento de la enfermedad han ido cambiando considerablemente en poco tiempo, para intentar incorporar la evidencia científica del momento⁹. Los tratamientos empleados están en la línea de lo que se expone en el estudio español del Registro SEMI-COVID-19¹⁰ siendo la más frecuente las pautas basadas en **hidroxiclороquina** (85,6% de los pacientes del registro multicéntrico, frente a 99,5% en nuestro centro). La diferencia puede ser debida a la heterogeneidad de los protocolos en cada hospital.

Distintas terapias dirigidas contra mediadores de la inflamación (tocilizumab, anakinra, baricitinib, etc.) se han posicionado como posibles tratamientos en la segunda fase de la enfermedad¹¹, sin embargo, en la actualidad, no se ha demostrado suficientes resultados para recomendarlos¹². La pauta de **tocilizumab** (24% de los pacientes) empleada en el estudio ha ido cambiando según las recomendaciones y la disponibilidad del mismo, pero no se le consideró agente causal de reacciones adversas, por lo que fue bien tolerado.

Los pacientes con COVID-19 grave pueden desarrollar una respuesta sistémica que lleva a síndrome de distress respiratorio y fallo multiorgánico, donde está indicado el tratamiento con **corticoides**¹². En nuestro estudio, fueron usados en un 37,7% de los pacientes y aunque en un primer momento hubo controversias en su utilización¹¹, finalmente el ensayo RECOVERY demuestra la reducción de mortalidad¹³. Las pautas de corticoides han ido sufriendo variaciones hasta las actuales recomendaciones de dexametasona 6 mg al día durante 10 días. Los efectos adversos más destacables se correlacionan con las encontradas en nuestro estudio: hiperglucemias, infecciones secundarias o trastornos psiquiátricos¹². Destaca la posibilidad de alteraciones hematológicas como leucocitosis reactiva⁷.

El fármaco al que se le imputan más reacciones adversas es el **lopinavir-ritonavir**. La reacción adversa más común son los trastornos gastrointestinales. En el estudio, hay un 24,4% de pacientes que desarrollan este evento producido probable o posiblemente por este fármaco, lo que va en consonancia con el Registro Español de Farmacovigilancia con un dato del 35% de incidencia⁷. Sin embargo, la hidroxiclороquina aunque produce reacciones adversas en sólo un 7,7% de nuestros pacientes, éstas pueden ser más graves ya que suponen alteraciones psiquiátricas o prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

La peligrosidad de la prolongación del intervalo QT¹⁴, especialmente en la combinación de **hidroxiclороquina y azitromicina** (la más empleada) ha sido alertada por múltiples organismos¹⁵ y estudios¹⁶. Existe una relación cualitativa entre prolongación del intervalo QT y riesgo de torsade de pointes (TdP), que es un efecto adverso raro pero muy grave¹⁷. Todos los alarga-

mientos del QT, fueron motivados por interacciones farmacológicas, implicando a más fármacos con potencial arritmogénico o a inhibidores enzimáticos como azitromicina o ritonavir. Debido a su balance beneficio-riesgo inadecuado, actualmente no se recomienda el uso de hidroxiclороquina salvo en el contexto de los ensayos clínicos¹⁸.

Un evento adverso relevante en la patología de la enfermedad es el desarrollo de trombos. La prevalencia media ponderada de **tromboembolismo venoso** es, según un metanálisis¹⁹, de 31,3%, sin embargo, en nuestro estudio es del 13,1%. La media de TEP es de 18,9%, lo que es coherente con nuestros datos (10,9%).

Durante el período de inclusión del estudio, no se habían emitido recomendaciones oficiales respecto a la necesidad de anticoagulación a dosis mayores (1 mg/kg/día de enoxaparina) de las habituales para profilaxis²⁰, por lo que se desconoce si una mayor dosis de enoxaparina habría evitado algún tromboembolismo.

Entre las principales limitaciones de nuestro estudio están: la variabilidad en la interpretación de la historia clínica que dispone información sin codificar y la posible pérdida de datos al alta.

También habría que considerar el efecto de la multitud de combinaciones de fármacos que fueron probados que además, no están tampoco exentos de efectos adversos y que favorecieron la aparición de interacciones farmacológicas por inhibición enzimática.

CONCLUSIONES

Casi un 30% de los eventos adversos registrados durante la primera fase de la pandemia por SARS-CoV-2, pudieron ser debidos a los tratamientos empleados. La profilaxis anticoagulante adecuada y evitar las interacciones, son las principales claves para evitar problemas relacionados con medicamentos en los pacientes con COVID-19.

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

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. Geneva: WHO; 2016.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet]. 2020 [consultado 08/07/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>.
- Morimoto T. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Quality and Safety in Health Care. 2004;13(4):306-14.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez Á. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Medicina Clínica. 2006;126(3):81-7.
- Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Farm Hosp. 2003;27(3):137-149.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19. Informe: 9 [Internet]. 2020 [consultado 15/12/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>.
- Colorio C. Sociedad Argentina de Hematología. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Hematología. 2012;16:25-28.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Versión 5 [Internet]. 2020 [consultado 18/06/2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_a_h_COVID-19.pdf.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. Revista Clínica Española. 2020;220(8):480-94.
- Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Subiviola B, Serrano Lázaro A, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). Med Intensiva [Internet]. [Citado 31/01/21]; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-tratamiento-farmacologico-covid-19-revision-narrativa-avance-S0210569120302473>.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health [Internet]. Estados Unidos de America; 2021. [Consultado 31/01/2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020;324(13):1330.
- Alcalde González R, Cárdbaga García RM. Análisis del síndrome de QT largo y su relevancia para la práctica clínica enfermera. Enferm Cardiol. 2019; 26(76):27-38.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad MUH (FV) 07/2020. Cloroquina/hidroxiclороquina:precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19. [Internet] [Actualizado 14/05/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/cloroquina-hidroxiclороquina-precauciones-y-vigilancia-de-posibles-reacciones-adversas-en-pacientes-con-covid-19/>.
- Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(9):1036-41.
- Hernández-Arroyo MJ. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. Farmacia Hospitalaria. 2015;(5):227-39.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de Seguridad AEMPS 18/2020. Información acerca del uso de hidroxiclороquina para el tratamiento de COVID-19. [Internet] [Publicado 2/06/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2020-laaemps/informacion-acerca-del-uso-de-hidroxiclороquina-para-el-tratamiento-de-covid-19/>.
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. Semin Thromb Hemost. 2020;46(07):763-71.
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 [Internet]. [Publicado 21/04/2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>.

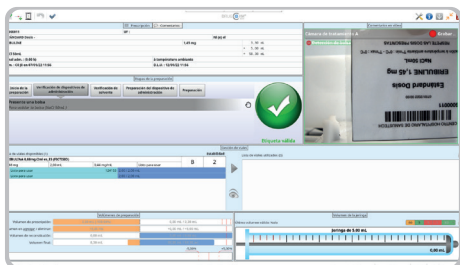


COMBATIR LOS ERRORES DE MEDICACIÓN CON VISIÓN E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

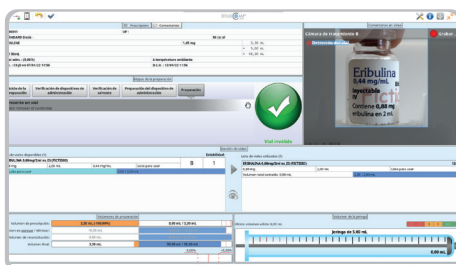
SANUSTECH DRUGCAM®

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

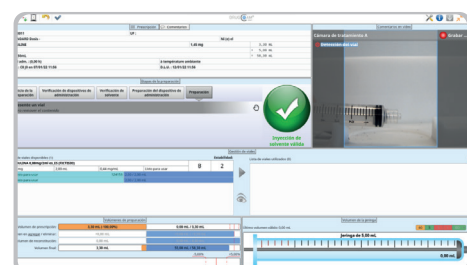
RENTABLE, EFICIENTE Y SEGURO



Paciente correcto



Medicamento correcto



Dosis correcta

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

info@sanustech.eu
sanustech

Satisfacción y calidad asistencial de la Telefarmacia durante la pandemia por COVID-19 en un hospital de primer nivel

TAJES-GONZÁLEZ YM¹, CACHAFEIRO-PIN AI¹, VILLAVERDE-PIÑEIRO L², CASTRO-RUBIÑOS C¹, SOTO-MALLO B³

1 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña. Lugo (España)

2 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos. Lugo (España)

3 Diplomado en Enfermería. Hospital Público da Mariña. Lugo (España)

Fecha de recepción: 10/03/2022 - Fecha de aceptación: 04/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100008>

RESUMEN

Objetivo: Conocer el grado de satisfacción de los pacientes o sus familiares/cuidadores con respecto a la atención recibida mediante Telefarmacia desde la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de un Servicio de Farmacia Hospitalaria de primer nivel.

Métodos: Estudio transversal de 5 meses de duración. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en las Consultas de Atención Farmacéutica de manera telemática con dispensación informada de la medicación entre los meses de mayo y septiembre de 2020.

Para medir el grado de satisfacción se utilizó una encuesta tipo Likert de 10 niveles. Los datos de pacientes se obtuvieron a partir del aplicativo Historia Clínica electrónica (IANUS®) y del software Silicon®. Para comparaciones entre grupos se utilizó el test t de Student de comparación de medias y el test ANOVA.

Resultados: Se realizaron un total de 392 encuestas de satisfacción a 209 mujeres (53,3%) y 183 hombres (46,7%) de edad media 59,8 años (s.d. 18,5), de las cuáles 231 (58,9%) eran pacientes y 161 (41,1%) cuidadores/familiares. Se observó una puntuación de satisfacción global de 9,88 (s.d. 0,4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida de los pacientes o cuidadores/familiares ($p=0,102$).

Conclusiones: La consulta telemática de atención farmacéutica constituye una valiosa herramienta que satisface las necesidades asistenciales de los pacientes y sus familiares y supone una oportunidad de mejora en la atención sanitaria integrada a distancia. Desde nuestra experiencia, la telefarmacia se posiciona como una importante estrategia para evitar desplazamientos al centro sanitario, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Palabras clave: **Pandemia, COVID-19, telefarmacia, atención farmacéutica, calidad asistencial.**

Satisfaction with and quality of Telepharmacy care in a top-tier hospital during the COVID-19 pandemic

SUMMARY

Objective: To ascertain the degree of satisfaction of patients or their relatives/caregivers with the care received via Telepharmacy at the Outpatient Pharmaceutical Care Clinic of a top-tier Hospital Pharmacy Service.

Methods: Cross-sectional study lasting 5 months. All patients cared for online by the Pharmaceutical Care Clinics with informed dispensation of medication between May and September 2020 were included.

A 10-point Likert-type survey was used to measure the level of satisfaction. Patient data was obtained from the electronic medical record program (IANUS®) and the Silicon® software. Student's mean comparison t-test and ANOVA test were used for comparisons between groups.

Results: A total of 392 satisfaction surveys were conducted on 209 women (53.3%) and 183 men (46.7%) with an average age of 59.8 (s.d. 18.5), of whom 231 (58.9%) were patients and 161

(41.1%) caregivers/relatives. An overall satisfaction score of 9.88 (s.d. 0.4) was observed. No statistically significant differences were observed between the score obtained from patients and that obtained from caregivers/relatives ($p=0.102$).

Conclusions: The online pharmaceutical care clinic is a valuable tool that meets the care needs of patients and their relatives and is an opportunity for improvement in remote comprehensive healthcare. From our experience, telepharmacy is an important strategy in avoiding travel to the health centre, with the subsequent improvement in the quality of life of our patients.

Key words: **Pandemics, COVID-19, telemedicine, pharmaceutical care, quality improvement.**

INTRODUCCIÓN

La crisis sanitaria global originada por la pandemia por COVID-19 ha supuesto un giro acelerado en la atención farmacéutica, evidenciando la necesidad inminente de atención sanitaria a través de recursos telemáticos. La urgente necesidad de reorganización del sistema sanitario ha tenido un importante impacto en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, desde los que se han potenciado la Telefarmacia y dispensación domiciliaria de medicamentos como prometedoras herramientas en respuesta a esta situación de emergencia sanitaria. De este modo, el Servicio Gallego de Salud (SERGAS) ha impulsado la implementación asistencial de la Telefarmacia, permitiendo realizar una valoración clínico-terapéutica no presencial por parte del Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.

La Telefarmacia, definida como la práctica farmacéutica a distancia realizada a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación, ampliamente utilizada en el ámbito nacional e internacional, se encuentra orientada a diferentes objetivos, métodos y aplicaciones¹⁻². Ésta puede acompañarse o no de la dispensación y entrega informada de tratamientos ya sean medicamentos, nutrición, otras terapias o inclusive medicamentos en investigación. Es una práctica demandada por un sector importante de profesionales y pacientes³.

En la comunidad autónoma de Galicia, la Ley 3/2019 de Ordenación Farmacéutica⁴, contempla la posibilidad de realizar una entrega informada de medicamentos en el domicilio del paciente, bajo determinadas circunstancias. En esta situación, se autorizó a los Servicios de Farmacia hospitalarios, de manera excepcional, la entrega informada de medicación.

Los nuevos escenarios de atención al paciente y la pandemia COVID-19 han propiciado que distintas sociedades científicas, como la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), publiquen documentos de posicionamientos que abordan cómo mejorar la calidad asistencial de los pacientes cuando son atendidos a distancia^{1,5}.

En el ámbito de la farmacia hospitalaria, la Telefarmacia se ha consolidado en los últimos años como "una herramienta complementaria, útil y necesaria para la provisión de una Atención Farmacéutica Especializada centrada en el seguimiento clínico de los pacientes"¹. De hecho, hasta un 87,6%, de un total de 185 hospitales públicos participantes en una encuesta realizada desde la SEFH, recurrieron a teleconsulta previa al envío de medicación durante el confinamiento⁶.

En este marco, el objetivo de nuestro estudio fue conocer el grado de satisfacción de los pacientes con respecto a la atención recibida mediante Telefarmacia con dispensación domiciliaria de la medicación desde la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos de un Servicio de Farmacia Hospitalaria de un hospital de primer nivel, durante la pandemia por COVID-19. A su vez, conocer la percepción de los pacientes o sus familiares/cuidadores con respecto a la dispensación domiciliaria y entrega informada de medicamentos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de 5 meses de duración, desde mayo a septiembre de 2020, que incluyó a todos los pacientes adultos atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica de manera telemática con dispensación informada a domicilio de la medicación en un hospital público de primer nivel que atiende a una población de 70.000 habitantes con importante dispersión geográfica y una edad media de 50,14 años⁷.

Durante el desarrollo de la actuación, la consulta y posterior entrega a domicilio se realizó de lunes a viernes en horario de mañana. Para conocer qué pacientes debían acudir a recoger la medicación al Servicio de Farmacia Hospitalaria, se generaron listados de dispensación con periodicidad semanal.

Las farmacéuticas especialistas de la consulta de atención farmacéutica de pacientes externos contactaron con los pacientes o familiares/cuidadores, informándoles de la opción de entrega de medicación a domicilio, servicio proporcionado sin coste, debido a la situación de crisis sanitaria por COVID-19.

La medicación se dispensó, de manera individualizada, al domicilio del paciente garantizando las condiciones de conservación de cada medicamento, así como la trazabilidad de la misma. Se informó al paciente del envío de la medicación y se confirmó la recepción de ésta.

En la consulta telefónica de atención farmacéutica se obtuvo el consentimiento verbal de los pacientes para la entrega de medicación a domicilio, registrándose en la historia clínica electrónica, junto con los datos de seguimiento recabados en consulta. Los pacientes incluidos en el estudio fueron invitados a participar en una encuesta para evaluar su satisfacción con la entrega de medicación a domicilio y la atención farmacoterapéutica telemática recibida. Se les informaba de que la encuesta era anónima, confidencial y telefónica, tras haber obtenido el consentimiento verbal por parte del paciente o de su familiar/cuidador.

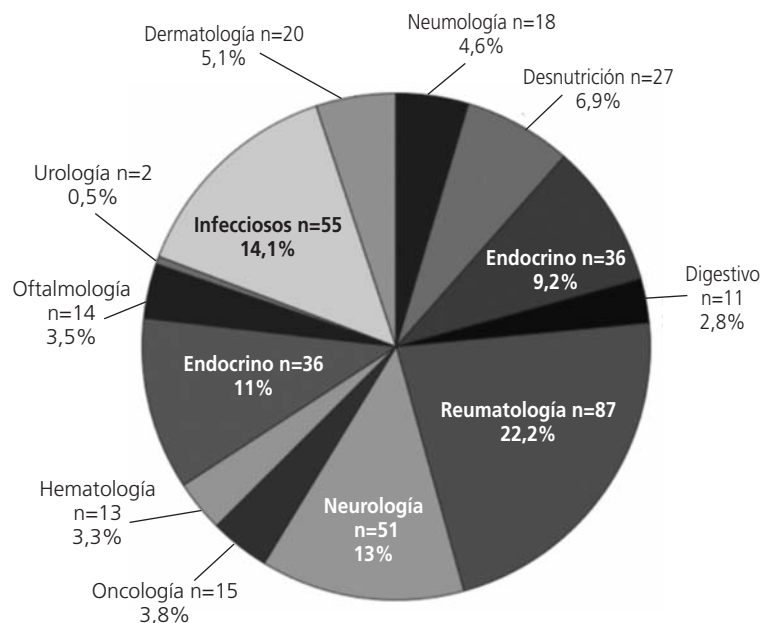
El nivel de satisfacción se midió a través de una encuesta tipo Likert de 10 niveles (figura 1). Consiste en una valoración del 1 al 10 por parte del paciente/familiar/cuidador de la atención farmacéutica de manera telemática con el consiguiente envío informado de medicamentos, siendo 1: nivel de satisfacción muy bajo, 5: medio y 10: muy alto.

Los datos de pacientes se obtuvieron a partir del aplicativo informático de Historia Clínica electrónica del SERGAS (IANUS®), sistema de información básico para la provisión de actividades mediante la Telefarmacia, tanto para la valoración del paciente como para la documentación administrativa y clínica de las actuaciones, recomendaciones e indicaciones del farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria; y del software Silicon® de dispensación de medicación del Servicio de Farmacia. Se elaboró una hoja de recogida de datos en el software Microsoft Excel® 2010 donde se registró: sexo, edad, patología, si se trataba de medicación termolábil o no, quien era el entrevistado (paciente, familiar o cuidador) y la puntuación obtenida en la encuesta.

Para el análisis estadístico, se presentan las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y medias y desviaciones estándar de las variables continuas. Para comparaciones entre 2 grupos se utilizó el test t de Student de comparación de medias, o test ANOVA en caso de más de 2 grupos. Para analizar los resultados se utilizaron medidas de tendencia central (media), de dispersión (desviación estándar), estimación de medias y proporciones con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Se obtuvo el consentimiento verbal para participar en la encuesta de satisfacción del 100% de los pacientes o familiares/cuidadores en la consulta telefónica de atención farmacéutica. Se realizaron un total de 392 encuestas de satisfacción a 209 mujeres (53,3%) y 183 hombres (46,7%) de edad media 59,8 (s.d. 18,5) años. 231 (58,9%) fueron de pacientes y 161 (41,1%) de familiares/cuidadores.

Figura 2. Distribución por patología**Tabla 2. Puntuación de la encuesta de satisfacción por patologías**

Patología	Total de pacientes (%)	Puntuación	p-valor
Neumología	18 (4,6)	9,83 (0,38)	0,451
Endocrino	36 (9,2)	9,88 (0,39)	
Digestivo	11 (2,8)	10,0 (0,0)	
Reumatología	87 (22,2)	9,89 (0,34)	
Neurología	51 (13,0)	9,80 (0,77)	
Oncología	15 (3,8)	9,86 (0,35)	
Hematología	13 (3,3)	10,0 (0,0)	
Nefrología	43 (11,0)	9,88 (0,32)	
Oftalmología	14 (3,5)	10,0 (0,0)	
Urología	2 (0,5)	10,0 (0,0)	
Infeciosos	55 (14,1)	9,96 (0,18)	
Desnutrición	27 (6,9)	9,66 (0,92)	
Dermatología	20 (5,1)	9,85 (0,36)	

Valores expresados en medias y desviaciones estándar.
p-valor calculado con test ANOVA.

En el último estudio localizado, retrospectivo y realizado durante el confinamiento, se evaluó el grado de satisfacción de los pacientes mediante escala Likert, obteniéndose un valor medio de puntuación de satisfacción superior a 9 de un total de 128 (64%) encuestas sobre 200 llamadas realizadas. En las sugerencias, todos los encuestados excepto uno estuvieron de acuerdo en continuar el servicio de entrega de medicamentos a domicilio¹².

Las medidas de PROs evalúan la calidad de la atención brindada desde la perspectiva del paciente, por ello esta

evaluación debería mantenerse a largo plazo ya que supone una adaptación dinámica a las situaciones de los pacientes. Asimismo, sería de utilidad, conocer el impacto de la telefarmacia en la adherencia al tratamiento mediante el uso de nuevas tecnologías¹³.

Respecto a la adherencia, una revisión reciente analizó el impacto de la telefarmacia sobre los resultados clínicos y adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos. De los 14 artículos incluidos, en todos se encontró un impacto positivo de la telefarmacia sobre los resultados clínicos y tan sólo tres no proporcionaron resultados significativos sobre la adherencia al tratamiento¹⁴.

Los criterios de inclusión de pacientes en un programa de dispensación a distancia o el marco legal que debe regirlo deben abordarse para la implementación global de la telefarmacia en el Sistema Nacional de Salud, asegurando la equidad en el acceso de los pacientes al mismo.

La SEFH elaboró varios documentos de apoyo metodológico^{15,16} dirigido a profesionales para la implementación de la telefarmacia en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Uno de sus objetivos es establecer recomendaciones claves y un modelo de priorización de referencia que sirva de orientación a los especialistas en Farmacia Hospitalaria para la identificación y priorización de pacientes candidatos a ser incluidos en los programas de telefarmacia.

El Modelo de priorización de pacientes en Telefarmacia¹⁶ de la SEFH apoya que "la telefarmacia no se debe acotar por patologías concretas, sino que las intervenciones de telefarmacia se deben valorar y dirigir según las necesidades individuales de cada paciente, desde el punto de vista farmacoterapéutico". Emerge la necesidad de apoyarse en modelos de selección que ayuden en la identificación de los pacientes que puedan beneficiarse de la telefarmacia. Clasifica los criterios de selección de candidatos a Telefarmacia en mínimos, de continuidad y recomendables.

En nuestro hospital se mantuvo la prestación de telefarmacia más allá del periodo de estudio. La inclusión de pacientes candidatos se basó en el concepto de equidad sin restringir por patologías ni medicamentos, teniendo en cuenta las necesidades individuales, desde el punto de vista clínico, farmacoterapéutico y de situación personal (autonomía, capacidad tecnológica, riesgo de exclusión social, brecha tecnológica, brecha socioeconómica, presencia de cuidador, preferencia del paciente). Se incluyeron los pacientes conocedores de su tratamiento (dosis, pauta, manejo de los sistemas de administración, condiciones de conservación, efectos adversos...), con estabilidad clínica de su patología,

con el fin de garantizar la máxima adherencia al tratamiento, seguimiento en consulta médica al menos cada 6 meses de forma presencial, adherencia terapéutica elevada (demostrada a través de registros de dispensación y/o métodos indirectos y/o pacientes/cuidadores competentes para la comunicación telefónica). El paciente/responsable legal firmaba el consentimiento informado en la primera consulta presencial.

La teleconsulta supone una oportunidad de mejora en la atención sanitaria integrada a distancia. Para ello es vital seleccionar una herramienta adecuada para la interconsulta interoperable e integrada con los sistemas informáticos hospitalarios, realizar reuniones o contactos online entre profesionales para fomentar el abordaje multidisciplinar.

La principal ventaja para el paciente externo es reducir los desplazamientos al centro hospitalario, flexibilidad en la entrega informada a distancia de la medicación y conciliación con las actividades de la vida diaria¹⁷.

Además del programa de dispensación domiciliaria y consulta de telefarmacia, el Servicio de Salud de nuestra comunidad autónoma ha impulsado la implementación de una plataforma tecnológica de asistencia domiciliaria, integrada en los sistemas de información corporativos, que permite el acceso del paciente a diversos servicios asistenciales, facilitando el control clínico de pacientes desde su domicilio. Esta herramienta proporciona acceso a los pacientes a las diferentes consultas sin necesidad de acudir de forma presencial al centro sanitario. Si bien supone un gran avance, existen ciertas limitaciones potenciales en el caso de personas con dificultad en el manejo de nuevas tecnologías, bien por su edad o condiciones socioeconómicas.

En conclusión, los resultados obtenidos permiten tomar decisiones que mejoren la calidad de la atención farmacéutica e implementar programas que eleven la satisfacción de los pacientes y familiares para así mejorar la calidad del servicio. Por lo tanto, la evaluación del nivel de agrado de los pacientes debe ser un proceso estandarizado, periódico y mantenido en el tiempo.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Morillo-Verdugo Ramón, Margusino-Framiñán Luis, Monte-Boquet Emilio, Morell-Baladrón Alberto, Barreda-Hernández Dolores, Rey-Piñeiro Xosé Manuel, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. Farm Hosp. 2020. DOI: 10.7399/fh.11515.

2. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2017;74(9):236-41. DOI: 10.2146/ajhp170039.

3. Angaran DM. Telemedicine and Telepharmacy: Current Status and Future Implications. Am J Health Syst Pharm. 1999;56(14):1405. DOI: 10.1093/ajhp/56.14.1405.

4. Galicia. Ley 3/2019, de 2 de julio, de ordenación farmacéutica de Galicia. 2020. Boletín Oficial del Estado, de 24 de septiembre de 2019, núm. 229.

5. Barrios V, Cosín-Sales J, Bravo M, Escobar C, Gámez JM, Huelmos A, et al. La consulta telemática para el cardiólogo clínico en tiempos de la COVID-19: presente y futuro. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. Revista Española de Cardiología.2020;73(11):910-918. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.06.027

6. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. Farm Hosp. 2020;44(4):135-40. DOI: 10.7399/fh.11527.

7. Instituto Nacional de Estadística. Edad Media de la Población por provincia, según sexo. INE. [acceso 5 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=3199&L=0>.

8. Illana F. La organización centrada en la satisfacción del paciente. Rev Calid Asist. 2003;18(5):259-60. DOI:10.1016/S1134-282X(03)77617-9.

9. Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. Med Clin. 2000.114(Supl 3):26-33.

10. Chen ZJ, Liang WT, Liu Q, He R, Chen QC, Li QF, et al. Use of a Remote Oncology Pharmacy Service Platform for Patients With Cancer During the COVID-19 Pandemic: Implementation and User Acceptance Evaluation. J Med Internet Res. 2021;23(1):e24619. DOI: 10.2196/24619.

11. Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A. Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19. Revista de la OFIL. 2020;30(3):193-199. DOI:10.4321/s1699-714x2020000300008.

12. Rivas Rodríguez MD, Medina Comas RM, Redondo Galán C, Ferris Villanueva M, González Vaquero D, Rangel Mayoral JF. Telepharmacy during sars-cov-2. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(Suppl 1):A1-A184. DOI: 10.1136/ejhp-2021-eahpconf.220.

13. Moreno S, Gioia F. Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?. Farm Hosp. 2020;44(4):125-6. DOI: 10.7399/fh.11536.

14. Iftinan GN, Wathoni N, Lestari K. Telepharmacy: A Potential Alternative Approach for Diabetic Patients During the COVID-19 Pandemic. J Multidiscip Healthc. 2021;14:2261-2273. DOI: 10.2147/JMDH.S325645.

15. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Proyecto MAPEX:Guía de Telefarmacia para profesionales[Internet]. 2021 [consultado 9/02/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/Guia-profesionales-TF_VF.pdf.

16. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Proyecto MAPEX: Modelo de priorización de pacientes en Telefarmacia [Internet]. 2021 [consultado 9/02/2022]. Disponible en:https://www.sefh.es/mapex/images/MPriorizacion_TF_VF.pdf.

17. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés A. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. Hosp Pharm. 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657.



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

Comparación de ambos criterios diagnósticos de malnutrición ESPEN y GLIM en pacientes institucionalizados

MASSAGUÉS C¹, ALONSO I², ACHAQUES M³

1 Unidad de Nutrición. Hospital la Fuenfría. Madrid (España)

2 IES Mirasierra. Madrid (España)

3 Unidad de Farmacia. Hospital la Fuenfría. Madrid (España)

Fecha de recepción: 04/04/2022 - Fecha de aceptación: 04/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100009>

RESUMEN

Introducción: La malnutrición relacionada con la enfermedad es un problema de alta prevalencia que continúa provocando graves repercusiones clínicas sobre los pacientes institucionalizados. La falta de un acuerdo mundial sobre los criterios de diagnóstico nutricional que deben aplicarse en el entorno clínico compromete la detección y el abordaje nutricional. En este estudio se pretende evaluar el índice de malnutrición en la institución hospitalaria, definir la validez de los criterios GLIM y ESPEN y determinar el criterio de referencia para el diagnóstico nutricional en la práctica clínica. **Metodología:** Estudio transversal, descriptivo desarrollado en un hospital de larga estancia en una muestra de 314 pacientes. Se analizó el diagnóstico nutricional mediante los criterios ESPEN y GLIM. Se evaluó la sensibilidad, especifici-

dad y concordancia entre ambos criterios para determinar la validez de su uso en la práctica clínica.

Resultados: La prevalencia de malnutrición fue del 58% según ESPEN y 78% en base a GLIM, siendo severa en el 24% de los pacientes y moderada en el 76%. La concordancia entre ESPEN y GLIM fue moderada (I. kappa: 0,325). Los criterios GLIM mostraron una sensibilidad buena (93,75%) y una especificidad deficiente (38,32%). Por el contrario, los criterios ESPEN definieron una sensibilidad regular (61,4%) y una buena especificidad (85,4%).

Conclusiones: Ambos criterios diagnósticos ESPEN y GLIM serían adecuados para la evaluación del diagnóstico nutricional en la práctica clínica. Sin embargo, los criterios GLIM resultan de mayor validez al identificar precozmente individuos en proceso de malnutrición.

Palabras clave: **Diagnóstico nutricional, malnutrición, criterios ESPEN, criterios GLIM.**

Comparison of both ESPEN and GLIM diagnostic criteria for malnutrition in institutionalized patients

SUMMARY

Introduction: Disease-related malnutrition is a problem of high prevalence that continues to cause serious clinical repercussions on institutionalized patients. The lack of global agreement on the nutritional diagnostic criteria to be applied in the clinical setting compromises the detection and nutritional approach. This study intends to evaluate the malnutrition index in the hospital institution, define the validity of the

GLIM and ESPEN criteria and determine the reference criterion for nutritional diagnosis in clinical practice.

Methods: Cross-sectional, descriptive study conducted in a long-stay hospital in a sample of 314 patients. Nutritional diagnosis was analyzed using ESPEN and GLIM criteria. The sensitivity, specificity and concordance between both criteria were evaluated to determine the validity of their use in clinical practice.

Key results: The prevalence of malnutri-

tion was 58% according to ESPEN and 78% based on GLIM, being severe in 24% of patients and moderate in 76%. The agreement between ESPEN and GLIM was moderate (I. kappa: 0.325). The GLIM criteria showed good sensitivity (93.75%) and poor specificity (38.32%). In contrast, the ESPEN criteria defined regular sensitivity (61.4%) and good specificity (85.4%).

Conclusions: Both ESPEN and GLIM diagnostic criteria would be suitable for the evaluation of nutritional diagnosis in clinical practice. However, the GLIM criteria are more valid when identifying individuals in the process of malnutrition early.

Key words: **Nutritional diagnosis, malnutrition, ESPEN criteria, GLIM criteria.**

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) define la malnutrición como "un estado resultante de la falta de absorción o ingesta de nutrientes que provoca una composición corporal alterada (disminución de la masa libre de grasa y de la masa celular corporal)"¹. La malnutrición en los países desarrollados se encuentra muy asociada a la enfermedad aguda o crónica, siendo especialmente visible en las instituciones hospitalarias².

Durante la enfermedad se desencadena un proceso catabólico con la liberación de citocinas proinflamatorias, aumento de glucocorticoides, catecolaminas, cortisol y glucagón. Se genera simultáneamente la activación del proceso de proteólisis, neoglucogénesis y movilización del tejido graso para el consumo de ácidos grasos libres. Como resultado se manifiesta una alteración del metabolismo con un aumento del gasto energético y del catabolismo muscular, suponiendo un mayor consumo de las reservas de hidratos de carbono y una movilización de los aminoácidos musculares derivando en su conjunto en un incremento de los requerimientos nutricionales. Si no se alcanza el aporte de la cantidad y calidad de nutrientes necesaria se produce un déficit nutricional que conduce a una reducción de la masa celular suponiendo graves repercusiones sobre diferentes órganos y sistemas^{3,4}.

A la diversidad de cambios provocados por la enfermedad se une el ámbito de la hospitalización. Durante la estancia hospitalaria suceden una serie de hechos entre las múltiples intervenciones clínicas, que favorecen la aparición de un estado de malnutrición. Así, podemos ver un uso prolongado de suplementación como único soporte nutricional, abuso de ayunos para la realización de pruebas diagnósticas, comidas mal programadas, pérdidas aumentadas por complicaciones en el tratamiento médico o quirúrgico o administración de medicación que interfiere con la alimentación (citostáticos, esteroides, etc...)². Del mismo modo debemos tener en cuenta que, a causa de diferentes factores (farmacología, nutrición artificial, ayunos prolongados) la fisiología e inmunidad intestinal se ve igualmente afectada. Se produce un aumento de la permeabilidad de la pared intestinal, apoptosis del epitelio y pérdida de la diversidad de la microbiota condicionando un mayor índice de malabsorción y una mayor prevalencia de bacteriemia. Dicho proceso se asocia con un mayor desarrollo de malnutrición por una disminución en la absorción de nutrientes al organismo y una menor protección frente a infecciones⁵.

El periodo de inmovilización durante la hospitalización es también otro factor bien documentado de malnutrición, con pérdida de masa y función del sistema músculo esquelético. La respuesta predominante del músculo esquelético a la disminución del uso durante el reposo en cama es la atrofia⁶. Kortebein demostró que había una pérdida sustancial de la fuerza, potencia y capacidad aeróbica de los miembros inferiores en 10 días de reposo en cama en adultos mayores sanos⁷. Este factor se caracteriza por generar alteraciones físicas que pueden permanecer después de la fase aguda de la enfermedad y que se relacionan con una mayor estancia hospitalaria y una peor calidad de vida al alta⁸.

Las consecuencias del estado de malnutrición relacionado con la enfermedad en pacientes institucionalizados son claras. Los estudios reflejan un incremento de la estancia hospitalaria en un 30%, se multiplica por 12 el riesgo de mortalidad, se triplica el riesgo de infecciones serias y otras complicaciones, se incrementa en 4 la probabilidad de muerte en los tres años siguientes, además de aumentar la

tasa de reingresos hospitalarios con el doble de posibilidades de retorno en los próximos 45 días²⁻⁹. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de realizar un abordaje nutricional durante la hospitalización.

La malnutrición se caracteriza por mantener una evolución clínica lenta durante la cual, a pesar de que la enfermedad ya está presente, al inicio no se expone ninguna manifestación visible que haga sospechar su aparición en la persona enferma. No obstante, durante estos periodos de la enfermedad ya comienzan a producirse consecuencias graves como la pérdida de la funcionalidad muscular o una disminución de la actividad de diversos procesos fisiológicos como retrasos en la cicatrización. Por ello, el abordaje inmediato del paciente hospitalizado con riesgo de malnutrición garantiza aminorar dichos efectos y mejorar la situación clínica de los enfermos, favoreciendo una recuperación temprana, reduciendo sus consecuencias clínicas¹⁰. En nuestro país, el estudio PREDYCES demostró que la malnutrición relacionada con la enfermedad supone un factor de mal pronóstico, siendo el tratamiento nutricional precoz capaz de mejorar el pronóstico clínico de pacientes pluripatológicos durante el ingreso hospitalario⁹.

La clave para garantizar un óptimo tratamiento nutricional reside en establecer un adecuado diagnóstico. La falta de un acuerdo mundial sobre los criterios de diagnóstico nutricional que debe aplicarse en el entorno clínico compromete la detección y abordaje nutricional¹¹. En 2015, la ESPEN proporciónó una herramienta unificada, simple y confiable para el diagnóstico de malnutrición, independientemente de la etiología¹, siendo el primer esfuerzo de las sociedades sobre nutrición clínica y metabolismo para la adquisición de un consenso en el diagnóstico nutricional. Debido a la nueva evidencia científica en el abordaje de la nutrición, la Iniciativa de Liderazgo Global sobre Malnutrición (GLIM) en 2018 involucró a la mayoría de las sociedades de nutrición con el propósito de estandarizar un diagnóstico de malnutrición común en la práctica clínica. Se propuso una metodología de consenso global para que la prevalencia, las intervenciones y los resultados de la malnutrición pudieran compararse en todo el mundo. Los criterios GLIM incluyen la evaluación de parámetros fenotípicos, así como etiológicos. Además, GLIM también incorpora la clasificación de la gravedad de la malnutrición en 2 grados: moderado o severo¹².

Nuestro objetivo principal en este estudio fue evaluar el índice de malnutrición en la institución hospitalaria, definir la validez de los criterios GLIM y ESPEN y determinar el criterio de referencia para el diagnóstico nutricional en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio

Estudio transversal, descriptivo, desarrollado en un hospital de media estancia sobre una muestra de pacientes que ingresaron en el centro procedentes de otras unidades hospitalarias para continuar con una recuperación clínica de mayor duración. La intervención se desempeñó durante los meses de enero de 2020 a agosto de 2021.

Población de estudio

En total se procedió a la valoración de 314 pacientes con edades comprendidas entre los 29 y los 91 años. Se excluyeron del estudio aquellos que recibían cuidados paliativos y de los que no se obtuvieron los datos requeridos (n=69, 21,97%).

Sistema de recogida de datos

Sobre la muestra se completó en primer lugar un cribado nutricional al ingreso en el centro. Según el rango de edad se empleó el cribado Short-MNA para individuos mayores de 65 años¹³ y el NRS-2002 para aquellos menores de 65 años¹⁴.

Posteriormente, el Servicio de Nutrición del centro, conforme a un protocolo común previamente estandarizado llevó a cabo la valoración nutricional completa de los pacientes en riesgo de malnutrición. En ella se recogió información sobre las características generales de los pacientes (edad, sexo, motivo de ingreso, patologías crónicas previas); historia dietética (calidad y cantidad de ingestas), tolerancia intestinal (malabsorción, diarreas, vómitos); composición corporal (peso corporal al ingreso en el centro, peso corporal previo a la enfermedad, talla, perímetro del brazo, pliegue del tríceps, perímetro muscular del brazo (PMB) y circunferencia de la pantorrilla (CP)); estudio bioquímico y fuerza presión de la mano.

A partir de los datos recogidos se evaluaron diferentes parámetros. Respecto a la composición corporal se calculó el porcentaje de variación ponderal y el índice de masa corporal (IMC). Se consideraron valores de malnutrición una pérdida ponderal no voluntaria mayor al 10% en seis meses y un punto de corte del IMC para la desnutrición $<18,5 \text{ kg/m}^2$ en individuos menores de 70 años y $<22 \text{ kg/m}^2$ para aquellos con una edad superior a los 70 años¹⁵. En cuanto al perfil muscular, se tomaron como referencia el perímetro muscular del brazo (PMB), la CP y la fuerza presión. Los resultados se estandarizaron respecto a las tablas de distribución percentil según la edad y el sexo para el PMB, consolidándose valores de déficit aquellos por debajo del percentil 25¹⁶. Para la CP se consideró un punto de corte de 31cm¹⁷. La carencia de fuerza muscular se definió mediante tablas de distribución de la fuerza presión de la mano según la edad y el sexo para la población española estableciendo valores insuficientes aquellos por debajo del percentil 10. La carga de inflamación se examinó mediante el análisis bioquímico de los valores de albúmina y proteína C reactiva (PCR). Se identificaron valores de inflamación según los puntos de corte estandarizados: albúmina $<3,5 \text{ g/dl}$ y PCR $>0,6 \text{ g/dl}$ ^{18,19}.

Determinación de variables

Una vez realizada la valoración completa del paciente se continuó con la precisión del diagnóstico nutricional de la población mediante los criterios GLIM y ESPEN.

La definición GLIM, tras analizar un cribado nutricional positivo, procedió con la calificación de los criterios fenotípicos y etiológicos. En los parámetros fenotípicos se incluyeron: pérdida de peso no voluntaria, bajo IMC y/o perfil muscular reducido. La valoración etiológica involucró tres dominios: reducida ingesta de alimentos durante más de dos semanas, cualquier afección gastrointestinal crónica que interfiera la asimilación de alimentos y/o presencia de inflamación/enfermedad. Si cumplía al menos uno de ambos criterios etiológico y fenotípico el diagnóstico de malnutrición resultaría positivo. Finalmente, se valoró la severidad de la malnutrición en función de los niveles umbral de los criterios fenotípicos estableciendo un estado de malnutrición en grado moderado si la pérdida ponderal era del 5-10% en los últimos 6 meses, el IMC $<20 \text{ kg/m}^2$ en <70 años o $<22 \text{ kg/m}^2$ en >70 años y el déficit muscular era moderado; y un grado severo si la pérdida ponderal era $>10\%$ en 6 meses, el IMC $<18,5 \text{ kg/m}^2$ en <70 años o $<20 \text{ kg/m}^2$ en >70 años y un déficit severo del perfil muscular¹².

La definición ESPEN se aplicó utilizando dos puntos de corte predeterminados. Los criterios diagnósticos implicaron un estado de malnutrición si el IMC era inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$; o si existía una pérdida ponderal no intencionada junto a un bajo IMC o una masa muscular reducida¹.

Análisis estadístico

Las características de los pacientes se analizaron mediante estadística descriptiva. Las variables categóricas se presentaron como un valor numérico (n) con porcentajes (%). Las variables continuas se indicaron con el valor promedio.

Con el fin de precisar la validez, reproductividad y seguridad de las pruebas diagnósticas de malnutrición ESPEN y GLIM se calculó la sensibilidad y especificidad de ambos criterios. Se clasificaron como deficientes si el resultado era $<50\%$, regular si $>50\%$ y $<80\%$, y bueno si $>80\%$ ²⁰.

Para delimitar la concordancia observada entre ambos criterios diagnósticos del estado nutricional se utilizó además el coeficiente kappa. Se estandarizaron valores $>0,81$ para indicar muy buen acuerdo; $0,61-0,80$ buen acuerdo; $0,41-0,60$ moderado acuerdo; $0,21$ a $0,40$ acuerdo justo y $<0,20$ acuerdo pobre. Se utilizó el diagrama de Venn para visualizar la convergencia entre cada definición.

Los análisis de datos se realizaron utilizando el paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) (IBM SPSS Advanced Statistics 24.0, Armonk, Nueva York, IBM Corp).

RESULTADOS

Descripción de la muestra de pacientes

Un total de 314 individuos fueron incluidos en el estudio. De estos, contaban con la información requerida para completar la evaluación nutricional 245 participantes.

En las características generales de la muestra se observó un mayor número de hombres (56%) que de mujeres (44%), con una media de edad de $78 \pm 9,3$ años, la enfermedad por SARS-CoV-2 (40%), ictus (18%) y fractura de cadera (18%) fueron las patologías prevalentes en el ingreso de los pacientes al centro. Además, nueve de cada diez reflejaba al menos una patología crónica previa siendo predominantes aquellas relacionadas con el síndrome metabólico: hipertensión arterial (HTA) (69%), dislipemia (DL) (51%) o diabetes mellitus tipo II (DM2) (40%). Los datos se encuentran descritos en la tabla 1.

Prevalencia de desnutrición y riesgo de desnutrición

El cribado nutricional al ingreso hospitalario (NRS-2002; Short-MNA) reflejaba en un 89% de los pacientes riesgo de malnutrición. De ellos, la prevalencia total de pacientes diagnosticados de malnutrición fue del 81%. Un 78% de los pacientes manifestaba un estado de malnutrición según los criterios GLIM, con una gravedad moderada y severa de 76% y 24% respectivamente; y un 51% exhibía un estado de malnutrición en base a la definición ESPEN. La tabla 2 muestra los resultados del diagnóstico de malnutrición según ambos criterios.

La figura 1 representa la concordancia en la prevalencia de malnutrición según cada definición. El 48% de los pacientes fueron evaluados como malnutridos según ambos criterios, un 30% identificados por GLIM no fueron diagnosticados de malnutrición por ESPEN y un 3% de los identificados por ESPEN no establecieron un cribado positivo de malnutrición por GLIM.

Tabla 1. Características generales de la muestra

Variable	Categorías	Pacientes (n)	Frecuencia (%)
Sexo	Hombres	136	56
	Mujeres	109	44
Edad	<70 años	65	27
	70-80 años	85	35
	80-90 años	80	33
	>90 años	15	6
Motivo de ingreso	COVID-19	97	40
	Ictus	43	18
	Fractura de cadera	43	18
	Otros	62	24
Patologías crónicas síndrome metabólico	HTA	170	69
	DL	124	51
	DM2	97	40

DL: dislipemia; DM2: diabetes mellitus tipo II; HTA: hipertensión arterial; Otros motivos de ingreso: sepsis, cáncer, amputación, úlceras por presión, desacondicionamiento físico.

Tabla 2. Diagnóstico nutricional de la muestra según ambos criterios

Variable	Categorías	Pacientes (n)	Frecuencia (%)
Criterios GLIM	Malnutrición	171	78
	Adecuado estado nutricional	48	22
Criterios ESPEN	Malnutrición	112	51
	Adecuado estado nutricional	107	49
Grado de severidad según GLIM	Malnutrición severa	41	24
	Malnutrición moderada	130	76
Malnutrición según el criterio	Malnutrición valorada con ambos criterios	105	48
	Malnutrición valorada solo con GLIM	66	30
	Malnutrición valorada solo con ESPEN	7	3
Conjunto total	Malnutrición total	178	81
	Adecuado estado nutricional	41	19

Entre los criterios de evaluación fenotípicos y etiológicos, sobre la muestra predominaba la presencia de un estado de inflamación (84%) y una pérdida ponderal no intencionada durante la latencia de la enfermedad (75%), frente a un IMC disminuido (30%), una reducción de inges-

tas/malabsorción intestinal (54%) o un déficit del perfil muscular (57%). La figura 2 refleja la prevalencia de los criterios etiológicos y fenotípicos de la muestra.

Concordancia de criterios

El coeficiente kappa expresó una moderada concordancia para ESPEN comparado con GLIM (I. kappa: 0,325 (p valor <0,05)). Los criterios GLIM mostraron una sensibilidad buena (93,75%) y una especificidad deficiente (38,32%). Por el contrario, los criterios ESPEN definieron una sensibilidad regular (61,4%) y una buena especificidad (85,4%) (tabla 3).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio indican que ambos criterios diagnósticos ESPEN y GLIM sostienen una concordancia moderada en sus resultados (I. kappa: 0,325), por lo que cualquiera de ellos sería adecuado para definir el diagnóstico nutricional. Sin embargo, puesto que el índice de malnutrición es muy elevado en el ámbito clínico y sus consecuencias son muy graves²¹, el objetivo del diagnóstico nutricional sobre la población institucionalizada debe ser detectar cualquier paciente que, por las circunstancias clínicas, pueda proceder un estado malnutrición.

Para la precisión de un diagnóstico nutricional de referencia en la práctica clínica, se compararon ambos criterios. La definición ESPEN mostró una sensibilidad regular (61,4%) y una buena especificidad (85,4%) por lo que descarta con efectividad pacientes que preservan un adecuado estado nutricional. Por el contrario, los criterios GLIM a pesar de presentar una deficiente especificidad (38,32%) son elevadamente sensibles (93,75%) por lo que identifican con alta capacidad la malnutrición en sujetos enfermos. Al ser los criterios ESPEN poco sensibles existirá una probabilidad del 38,6% de pacientes que puedan quedar fuera del abordaje nutricional y sostengan un estado de malnutrición (falsos negativos). Por el contrario, a pesar de que muchos de los identificados como malnutridos por GLIM puedan presentar un adecuado estado nutricional (61,68% falsos positivos), un resultado positivo en el diagnóstico GLIM implica que el paciente cumple algún criterio de malnutrición. Realizar un abordaje nutricional en estadios muy tempranos de la enfermedad, permitirá disminuir las complicaciones y secuelas de la enfermedad, incrementarán las posibilidades de éxito en el tratamiento, disminuirá el coste

asistencial y los índices de mortalidad. Por ello, se concluye que los criterios GLIM será el formulario indicado a utilizar como diagnóstico nutricional de referencia en la práctica clínica ya que al ser más sensible detecta precozmente aquellos pacientes con un estado de malnutrición.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad según el criterio evaluado

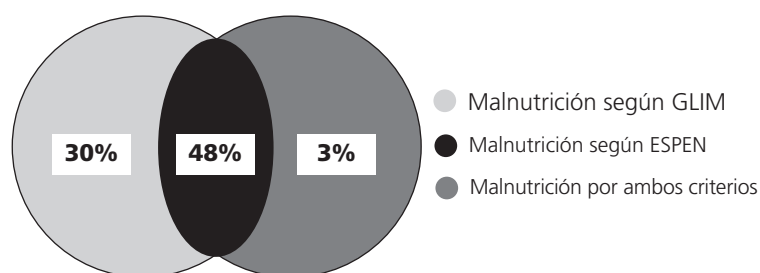
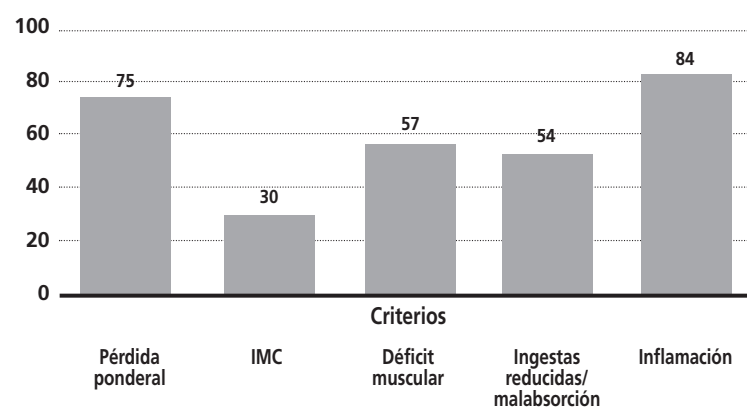
	Sesibilidad (%)	Especificidad (%)	Falsos - (%)	Falsos + (%)
GLIM vs ESPEN	93,75	38,32	6,25	61,68
ESPEN vs GLIM	61,4	85,4	38,6	14,5

Algunos autores critican la baja especificidad de los criterios GLIM aludiendo que puede dar lugar a confusión y una menor atención nutricional de los pacientes con un estado de caquexia severa frente a pacientes que solamente se encuentran en un estado leve de malnutrición²². Sin embargo, en el último paso de los criterios GLIM se establece la diferenciación de la gravedad de la malnutrición en severa o moderada¹², por lo que ambas definiciones serán abordadas de forma concreta. En el estudio, un 24% de los pacientes identificados como malnutridos por GLIM mostraban un grado severo de malnutrición frente al 76% que exponían un rango moderado. En los pacientes en estado severo en el centro procedería un seguimiento nutricional más exhaustivo y cercano por el servicio de nutrición que aquellos en estado de malnutrición moderada.

Por otra parte, la presencia de un estado de inflamación fue el criterio más prevalente dentro de la población muestral, cuestión que no tiene en cuenta la definición ESPEN para la declaración de un estado de malnutrición. La inflamación conlleva diversos efectos metabólicos, incluido un aumento de la resistencia a la insulina, supresión del apetito (hiporexia) y catabolismo muscular²³, formando parte de un papel integral en la anorexia relacionada con la enfermedad, la pérdida de peso, el deterioro funcional y de la disminución del perfil muscular⁴. Esto se ve reflejado en los resultados de diversos estudios que muestran como los pacientes con un estado asociado de inflamación incluyen estadias hospitalarias más prolongadas, aumento de la mortalidad, un grave deterioro físico y funcional²⁴.

Por el contrario, el IMC, factor determinante para los criterios ESPEN, en este estudio no fue un parámetro significativo para detectar malnutrición ya que la mayoría de los pacientes que presentaron algún tipo de malnutrición expusieron un IMC dentro de la normalidad. Incluso se hallaron pacientes malnutridos en estado de sobrepeso u obesidad, quedando claramente definido que la malnutrición no tiene por qué estar relacionada con la delgadez²⁵. Pero además se debe tener en cuenta que la preservación de masa grasa enmascara la pérdida de masa corporal magra. Por lo que, a pesar de mantener un adecuado peso corporal incluso estar en un estado de exceso de peso, el paciente puede encontrarse en una malnutrición proteico-muscular no valorable sin un método diagnóstico apropiado²⁶.

A este respecto, resulta fundamental para el diagnóstico nutricional la determinación del perfil muscular. La disminución de la fuerza y masa muscular implica graves consecuencias tanto a nivel metabólico, aumentando la resistencia a la

Figura 1. Diagrama de Venn: prevalencia de malnutrición según el criterio**Figura 2. Porcentaje de prevalencia de criterios etiológicos y fenotípicos en la muestra total**

insulina, lo que induce progresivamente la diabetes y el síndrome metabólico; a nivel inmunológico, ya que implica una pérdida de la función de un grupo de células T²⁷; y a nivel músculo-esquelético, considerándose como un factor clave de fragilidad, importante predictor de eventos adversos de salud^{28,29}. Por tanto, el criterio utilizado para la medición del perfil muscular resulta así mismo determinante para la evaluación de un adecuado diagnóstico nutricional. La medición del volumen muscular mediante antropometría tiene un carácter subjetivo, que puede interferir con la experiencia del evaluador y no se correlaciona directamente con la calidad de la masa corporal del individuo. Se conoce además que la disminución de la fuerza muscular es anterior a la pérdida del volumen muscular y que la pérdida de fuerza muscular no se puede prevenir manteniendo o aumentando la masa muscular³⁰. Los criterios ESPEN solamente tienen en cuenta el perfil muscular dejando a un margen la valoración de la fuerza presión, factor incluido dentro de los criterios GLIM.

En conclusión, con indiferencia del criterio nutricional aplicado, el índice de malnutrición en las instituciones hospitalarias resulta considerablemente elevado. Ambos criterios diagnósticos ESPEN y GLIM serán adecuados para la evaluación del diagnóstico nutricional en la práctica clínica. Sin embargo, los criterios GLIM resultan de mayor validez al identificar precozmente individuos en proceso de malnutrición.

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

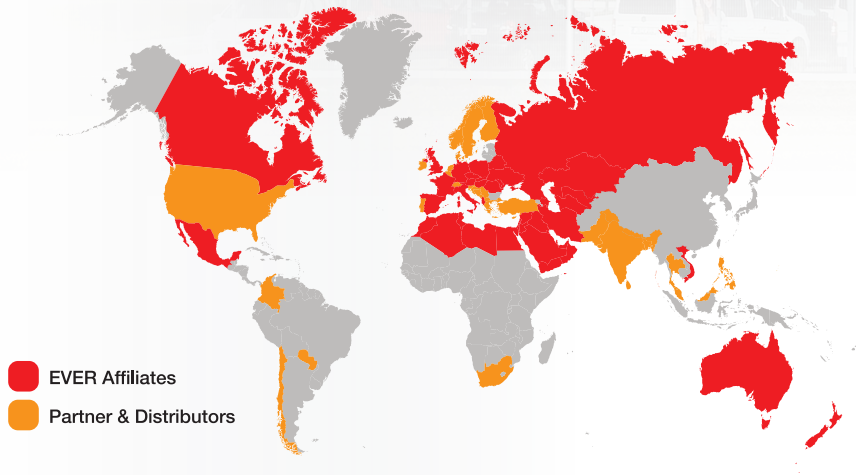
BIBLIOGRAFÍA

- Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition an ESPEN consensus statement. *Clin Nutr.* 2015;34(3):335e40.
- Barcina Pérez P, Mercader Ros T, Abellán Aynes O, Cayuela García JM, Gón-gora Hervás J, Hernández Jiménez P, et al. Desnutrición relacionada con la enfermedad, parámetros funcionales y costes asociados en un hospital general. *Nutr Hosp.* 2021;38(4):765-772.
- Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Horiguchi H, Brakenridge SC et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018 Jul 2; 9:1511.
- Savino, P., & Patiño, J. F. Metabolismo y nutrición del paciente en estado crítico. *Revista Colombiana de Cirugía*, 2016, Vol 31(2), 108-127.
- De Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1080-1089.
- Ibarra Cornejo, J. L., Fernández Lara, M. J., Aguas Alveal, E. V., et al. Efectos del reposo prolongado en adultos mayores hospitalizados. In *Anales de la Facultad de Medicina*. 2017. Vol. 78, No. 4, pp. 439-444.
- Van Ancum, J.M.; Scheerman, K.; Jonkman, N.H.; Smeenk, H.E.; Kruijzinga, R.C.; Meskers, C.G.M.; et al. Change in muscle strength and muscle mass in older hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp. Gerontol.* 2017, 92,34-41.
- Chapela, S., & Martinuzzi, A. Pérdida de masa muscular en el paciente críticamente enfermo: Caquexia, sarcopenia y/o atrofia Impacto en la respuesta terapéutica y la supervivencia. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 2018. 28(2), 393-416.
- Álvarez J; Planas, M; Leon, M; Garcíá, A; Celaya, S; Garcíá, P et al. Prevalence and costs of malnutrition and its etiological factors in hospitalized patients; the PREDYCES study. *Nutr. Hosp.* 2012;27:1049-59.
- Muscaritoli M, Krznari c Z, Singer P, Barazzoni R, Cederholm T, Golay A, et al. Effectiveness and efficacy of nutritional therapy: a systematic review following Cochrane methodology. *Clin Nutr.* 2017;36(4):939e57.
- Ter Beek, L.; Vanhauwaert, E.; Slinde, F.; Orrevall, Y.; Henriksen, C.; Johanson, M.; et al. Unsatisfactory knowledge and use of terminology regarding malnutrition, starvation, cachexia and sarcopenia among dietitians. *Clin. Nutr.* 2016, 35,1450-1456.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019 Feb; 38(1):1e9.
- Dent E, Hoogendijk EO, Visvanathan R, Wright ORL. Malnutrition Screening and Assessment in Hospitalised Older People: a Review. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):431-441.
- Sanson G, Sadiraj M, Barbin I, Confezione C, De Matteis D, Boscutti G, et al. Prediction of early- and long-term mortality in adult patients acutely admitted to internal medicine: NRS-2002 and beyond. *Clin Nutr.* 2020 Apr; 39(4):1092-1100.
- Fryar CD, Gu Q, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States. *Vital Health Stat* 3. 2016 Aug;(39):1-46.
- Canda, A. S. Puntos de corte de diferentes parámetros antropométricos para el diagnóstico de sarcopenia. *Nutrición Hospitalaria*. 2015. 32(2),765-770
- López Lirola, E; Iribar Ibabe, M; Peinado Herreros, J.M. La circunferencia de la pantorrilla como marcador rápido y fiable de desnutrición en el anciano que ingresa en el hospital: relación con la edad y sexo del paciente. *Nutrición Hospitalaria* 33.3 2016: 565-571.
- Luan, Y. Y., & Yao, Y. M. The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in immunology*. 2018. 9,1302.
- Sheinenzon, A., Shehadeh, M., Michelis, R., Shaoul, E., & Ronen, O. Serum albumin levels and inflammation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021. 184,857-862.
- Vizcaino-Salazar, G. J. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y laboratorio*, 2017. 23(7-8),365-386.
- Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Vollmer L, Stanga Z, Gomes F. EFFORT trial collaborators. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr.* 2020; 39(11):3361-3368.
- León Sanz, Miguel. "Revisión crítica de los criterios GLIM." *Nutrición Hospitalaria* 38 (2021).
- Schutz P, Bally M, Stanga Z, Keller U. Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: physiological response or therapeutic target? *Swiss Med Wkly*. 2014.
- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177-85.
- Sotelo González, S. "Parámetros antropométricos en la evaluación de la malnutrición en pacientes oncológicos hospitalizados: utilidad del índice de masa corporal y del porcentaje de pérdida de peso." *Nutrición Hospitalaria* 28.3. 2013: 965-968.
- Lee, J. "Associations of sarcopenia and sarcopenic obesity with metabolic syndrome considering both muscle mass and muscle strength." *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 49.1 (2016): 35.
- Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Sepsis and Critical Illness Research Center Investigators. Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Front Immunol.* 2018 Apr 4;9:595.
- Menéndez-González, L. "Prevalencia y factores asociados de fragilidad en adultos mayores de 70 años en la comunidad." *Atención Primaria* 53.10. 2021: 102128.
- Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2017; 39:1897-1908.
- Padilla Colón, Carlos J., Pilar Sánchez Collado, and María José Cuevas. "Beneficios del entrenamiento de fuerza para la prevención y tratamiento de la sarcopenia." *Nutrición Hospitalaria* 29.5 2014: 979-988.



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

Complicaciones gastrointestinales asociadas a quimioterapia de acondicionamiento para trasplante autólogo en pacientes con mieloma múltiple

DEL ESTAL JIMÉNEZ J¹, VUELTA ARCE M¹, TALARN FORCADELL C², SANJUÁN BELDA A¹, CANADELL VILARRASA L¹

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII (España)

Fecha de recepción: 14/04/2022 - Fecha de aceptación: 10/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100010>

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de mucositis oral (MO) y su gravedad en pacientes con mieloma múltiple (MM) sometidos a trasplante autólogo de sangre periférica (TASP) en nuestro centro. Otros objetivos son describir la duración de MO, utilización de Nutrición Parenteral Total (NPT) y analgesia, posibles infecciones y determinar la prevalencia de efectos adversos gastrointestinales (EA GI).

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal en pacientes con MM, sometidos a TASP acondicionado con melfalán a altas dosis. La variable principal estudiada fue la presencia de MO y su gravedad. Las variables secundarias fueron: duración de la MO, enfermedad periodontal previa (EPP), el tratamiento con NPT y con anal-

gésicos y la presencia de infecciones.

Resultados: Se incluyeron 34 pacientes en el estudio. El 71% (24/34) del total presentó MO y, de estos, el 42% (10/24) MO grave. El 38% (13/34) del total requirió de NPT, lo cual fue significativamente superior en el grupo de pacientes con MO grave ($p < 0,05$). De los pacientes con MO, el 96% (23/24) requirió tratamiento analgésico sistémico. El 88% (30/34) y el 76% (26/34) del total, presentaron diarrea y náuseas y vómitos (NV) respectivamente.

Conclusiones: La MO tiene una alta prevalencia en los pacientes tratados con melfalán a dosis mioablativas como acondicionamiento para TASP en nuestro hospital. La única variable que se relacionó con la presencia de MO fue la EPP. Otros EA GI que también tienen una alta prevalencia son la diarrea y NV.

Palabras clave: **Estomatitis, mieloma múltiple, quimioterapia.**

Gastrointestinal complications associated with conditioning chemotherapy for autologous transplantation in patients with multiple myeloma

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of oral mucositis (OM) and its severity in patients of multiple myeloma (MM) who had a procedure of autologous transplant of hematopoietic cells in our center. Other objectives are to describe the duration of MO, the use of Total Parenteral Nutrition (TPN) and analgesia, possible infections and determine the prevalence of gastrointestinal adverse effects (GI AE).

Methodology: Observational, retrospec-

tive, and linear study of patients with multiple myeloma that went through conditioning myeloablative therapy and, after that, an autologous transplant of hematopoietic cells. Main variable was the presence of OM and its duration. Secondary variables were OM degree, previous periodontal disease (PPD) parenteral nutrition and analgesic treatments and whether or not there was presence of infections.

Results: 34 patients were included in the study. 71% (24/34) had OM and, among

those, in 42% of cases (10/24) OM was severe. 38% (13/34) needed parenteral nutrition, with numbers significantly higher when it came to the ones affected by severe OM ($p < 0.05$). 96% (23/24) of OM patients needed systemic analgesic therapy. 88% (30/34) and 76% (26/34) of all patients presented diarrhea and nausea and vomits, respectively.

Conclusions: OM has a high prevalence in patients treated with Melphalan in myeloablative doses as a preparation for an autologous transplant of hematopoietic cells in our hospital. The only variable related to the presence of OM was previous mouth disease. More IG AE with high prevalence are diarrhea and nausea and vomits.

Key words: **Stomatitis, multiple myeloma, chemotherapy.**

INTRODUCCIÓN

El MM es una neoplasia de células B caracterizada por la presencia incontrolada de células plasmáticas clonales en médula ósea, que liberan inmunoglobulina monoclonal en suero y/u orina¹. En el año 2015, la Red Española de Registros de Cáncer, estimó una incidencia ajustada por edad a la población estándar europea por 100.000 habitantes/año de 4,6 en hombres y de 3 en mujeres. El MM es una enfermedad incurable en la que el objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la enfermedad mínima residual negativa optimizando la relación beneficio/riesgo².

En los años noventa, comenzó a utilizarse el trasplante autólogo de médula ósea como terapia aumentando la supervivencia global. Como tratamiento de inducción se utilizaban esquemas de poli quimioterapia³. Sin embargo, el descubrimiento de la actividad antimieloma de los inmunomoduladores permitió obtener respuestas más duraderas en pacientes refractarios. Actualmente, la aparición de otros agentes como los inhibidores del proteosoma han permitido esquemas terapéuticos basados en tripletes o cuadrupletes, mejor tolerados que la quimioterapia clásica y mayor calidad y duración de la respuesta^{4,5}.

En la actualidad, el tratamiento de elección en pacientes menores de 65 años o de 70 años sin comorbilidades, es un esquema de inducción formado por tres fármacos (inmunomodulador, inhibidor de proteosoma y corticoides) seguido de un TASP. La utilización de regímenes de tres o incluso cuatro fármacos basados en inmunomoduladores, inhibidores del proteosoma y anticuerpos monoclonales aún no ha desplazado al trasplante como tratamiento estándar. De hecho, el uso de estos agentes es esencial en la inducción, mantenimiento y consolidación del trasplante⁵. El régimen de acondicionamiento establecido en la actualidad es melfalán a altas dosis (200 mg/m²)⁶.

Dentro de las complicaciones asociadas a la quimioterapia de acondicionamiento, las más frecuentes son los EA GI, entre los cuales se incluye la MO, que es la más común a corto plazo. La MO se define como una reacción inflamatoria

que afecta a la mucosa oral y cursa con enrojecimiento y/o con la aparición de llagas dolorosas. Se estima que afecta al 75-100% de los pacientes que reciben quimioterapia como régimen de acondicionamiento a trasplante⁷. La mucositis intestinal provoca náuseas, dolor abdominal y/o diarrea y puede requerir NPT para asegurar los requerimientos calóricos adecuados⁸. La escala más utilizada para definir la gravedad de la mucositis es la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁹ (tabla 1).

The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) revisó la patogénesis, asumiendo que el daño se produce por diferentes mecanismos que resultan en una pérdida de la integridad de la mucosa que provoca dolor y aumenta el riesgo de infecciones¹⁰.

Entre los factores de riesgo que favorecen su aparición se encuentra el fármaco utilizado en el esquema de acondicionamiento, la dosis, la frecuencia de administración, así como la presencia de EPP, de caries y/o una higiene oral deficiente. Otros factores relacionados con la gravedad de la MO son el recuento de neutrófilos previo al tratamiento, el estado nutricional y la susceptibilidad genética¹¹.

Entre las estrategias que se han relacionado con una reducción de la gravedad del daño sobre la mucosa oral están la educación al paciente en una correcta higiene bucodental, un examen bucal previo, cuidados orales durante la administración de la quimioterapia y la utilización de colutorios de suero fisiológico y bicarbonato sódico^{8,12-14}.

La crioterapia es otra estrategia preventiva de MO. Una revisión Cochrane sobre crioterapia en adultos, indica que la crioterapia reduce la incidencia de MO en el caso de dosis altas de melfalán, pero existe menor evidencia sobre la magnitud del efecto¹⁵. Por otro lado, las guías del MASCC/ISOO concluyen que hay suficientes datos para recomendar la crioterapia en la prevención de MO en pacientes que reciban altas dosis de melfalán como acondicionamiento de TASP^{16,17}. Aunque no está claro el régimen óptimo de crioterapia, actualmente se prefieren las pautas cortas, ya que

Tabla 1. Clasificación de la mucositis oral y náuseas y vómitos según Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0⁹

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Mucositis oral	Asintomático o síntomas medios que no requieren intervención	Dolor moderado o úlceras que no interfieren con la ingesta oral; modificaciones dietéticas indicadas	Dolor grave que interfiere con la ingesta oral	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada	Muerte
Náuseas	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos alimentarios	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa, deshidratación/ malnutrición	Inadecuada ingesta oral calórica o hídrica, tubo de alimentación, nutrición parenteral total u hospitalización indicadas		
Vómitos	Intervención no indicada	Hidratación intravenosa ambulatoria; intervención médica	Alimentación por sonda, nutrición parenteral total u hospitalización indicadas	Consecuencias potencialmente mortales	Muerte

han demostrado la misma eficacia en la crioterapia de dos horas en comparación con la de siete horas de duración en términos de protección de aparición de MO¹⁸.

El objetivo del presente estudio es evaluar la prevalencia y gravedad de MO en pacientes de MM sometidos a quimioterapia de acondicionamiento para TASP. Otros objetivos son describir la duración de MO, utilización de NPT y analgesia, posibles infecciones y determinar la prevalencia de EA GI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal realizado en un hospital de nivel 2b con 383 camas. Se incluyeron pacientes con MM candidatos a TASP con edad ≥ 18 años, en tratamiento de acondicionamiento con melfalán a altas dosis (200 mg/m²). Los pacientes recibieron crioterapia como profilaxis de MO, profilaxis antimicrobiana y antiemética según protocolo del centro. El protocolo del estudio recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili. Se incluyeron pacientes que habían recibido un trasplante entre enero de 2019 y octubre de 2020.

Variables estudiadas:

- Demográficas: sexo y edad.

- Clínicas: la variable principal fue la presencia o no de MO y su gravedad. Otras variables fueron la duración de la MO, la calidad de vida mediante la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); fechas de diagnóstico; EPP al ingreso; recuento de neutrófilos (se definió como neutropenia valores de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) y albúmina al ingreso; presencia durante el ingreso de diarrea, N/V, dolor según la escala visual analógica (EVA), así como la aparición de infecciones relacionadas.

- Farmacoterapéuticas: dosis de melfalán administrada, uso de crioterapia, la necesidad y duración de NPT; y/o la necesidad de tratamiento analgésico tópico y/o intravenoso u oral según la escala del tratamiento analgésico de la Organización Mundial de la Salud. Se analizó la presencia en el tratamiento de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o fármacos derivados opioides para el tratamiento del dolor secundario a MO.

La gravedad máxima alcanzada de MO y otros EA GI relacionados con el tratamiento se clasificaron de acuerdo con los criterios CTACE versión 5⁹ (tabla 1). Se consideró EPP si presentaba al menos uno de los siguientes ítems: higiene bucodental deficiente, presencia de caries, enfermedad periodontal. Para la valoración del estado nutricional se clasificó como desnutrido, si constaba en la historia clínica o, en su defecto, según el valor de albúmina sérica en la analítica de ingreso ($< 3,2$ g/dL). La presencia de infecciones, descritas como una complicación asociada, se clasificó según el uso de terapia antibiótica (profilaxis o tratamiento dirigido) y la aparición de fiebre. En caso de tratamiento dirigido se consideró el microorganismo causal en cultivo microbiológico.

El tratamiento y análisis estadístico de datos se realizó con el paquete estadístico STATA[®] versión 16.1. Las variables cuantitativas se presentan como medias e intervalo de confianza del 95% (IC95%) si distribución normal, o bien como medianas y percentiles (ámbito intercuartílico (IQ) 25-75) en el caso de distribución asimétrica. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. Para estudiar la asociación entre distintas variables cualitativas se utilizó la prueba de Ji-cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher. Para el análisis de fuerza de asociación entre dos variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes. Las características demográficas y variables clínicas previas al ingreso para el trasplante pueden verse en la tabla 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue de 9 meses (IQ 25-75: 8,0-11,4).

El régimen de acondicionamiento empleado en el 94% (32/34) de los pacientes fue melfalán 200 mg/m² repartidos en dos días consecutivos. El 6% (2/34) de pacientes requirió ajuste de dosis de melfalán a 140 mg/m² por función renal (FR) (< 59 mL/minuto). La mediana de estancia hospitalaria fue de 22 días (IQ 25-75: 18-23).

Tabla 2. Características demográficas y parámetros analítico-clínicos basales

Característica basal	Valor
Edad - años Mediana (IQ 25-75)	64 (57- 67)
Sexo Masculino - % (n°)*	56 (19/34)
Escala ECOG - % (n°)*	100 (34/34) ECOG = 1
Albúmina - mg/dL Media (IC95%) Hipoalbuminemia - % (n°)*	4,1 (3,9 - 4,3) 6 (2/34)
Neutrófilos - células/mm ³ Media (IC95%) Neutropenia - % (n°)*	3.140 (2.360,4 - 3.741,7) 3 (1/34)
Enfermedad periodontal - % (n°)*	12 (4/34)

*Porcentajes referidos al total de pacientes; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

El 71% (24/34) presentó MO, de los cuales, el 32% (11/34) presentó MO grave. La distribución de incidencia por gravedad según la clasificación CTCAE queda recogida en la tabla 3. Uno de los pacientes no tenía descrito en la historia clínica el grado de MO pero se clasificó como grave porque requirió NPT. La mediana de tiempo desde la aparición de MO hasta su completa resolución fue de 11 días (IQ 25-75: 6-13). Todos los pacientes recibieron crioterapia como tratamiento preventivo.

En el análisis de variables/factores de riesgo, se relacionó la presencia de MO con el antecedente de EPP según la prueba exacta de Fisher ($p < 0,05$), en cambio no se obtuvo no se obtuvo relación significativa entre la presencia o no de MO y la hipoalbuminemia en el momento del ingreso.

El 38% (13/34) de pacientes requirió NPT, lo que supone el 50% (12/24) de los pacientes con MO. Uno de los pacientes recibió NPT por otras causas que no fueron MO. Todos los pacientes con MO grave recibieron NPT y un paciente de los que requirió NPT presentó grado II de MO. La necesidad de NPT fue significativamente superior en el grupo de pacientes con MO grave, test χ^2 ($p < 0,05$). La mediana de duración de NPT fue de 9 días (IQ 25-75; 6-10). Se observó una fuerza moderada de correlación entre la mediana de duración de MO y NPT (coeficiente de Pearson = 0,76) pero sin poder estadístico ($p < 0,05$).

Solo fue posible recoger el dato de cuantificación del dolor en el 35% (12/34) del total de pacientes. De los pacientes con MO, el dato anterior se recogió en el 45% (11/24). La cuantificación y el tratamiento del dolor en pacientes con MO puede verse en la tabla 4. El 12% (4/34) del total de pacientes precisó nistatina oral para el tratamiento de la candidiasis oral; estos cuatro pacientes presentaron MO.

Todos los pacientes presentaron otros EA GI asociados a la quimioterapia de acondicionamiento a trasplante, siendo la diarrea el más frecuente. La prevalencia de diarrea y N/V se observa en la tabla 3. En ningún caso se clasificó el grado de diarrea según la escala CTCAE. Ninguno de nuestros pacientes presentó diarrea por *Clostridium difficile* ni por otro microorganismo aislado en cultivos microbiológicos. No se observó relación estadísticamente significativa entre presentar diarrea o náuseas/vómitos como efecto adverso y MO.

La presencia de infección y el tratamiento antibiótico se recoge en la tabla 5.

No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre la presencia de MO y presentar una infección activa con microorganismo aislado en cultivo. Tampoco se observó relación entre la necesidad de NPT y la aparición de infecciones durante el ingreso.

DISCUSIÓN

Nuestros pacientes recibieron quimioterapia con melfalán a dosis mieloablativas, que continúa siendo el estándar del tratamiento de acondicionamiento para TASP5. Dos pacientes necesitaron ajuste en la dosis de melfalán, por una disminución de la FR siguiendo las recomendaciones actuales¹⁹.

Los resultados mostraron una alta prevalencia de MO asociada a quimioterapia de acondicionamiento en TASP, pero ligeramente inferior a la de otros autores⁷. La incidencia de MO grave también fue inferior a la documentada por otros autores²⁰. Esto puede ser debido al diseño retrospectivo de nuestro estudio que puede haber infravalorado los datos.

Todos los pacientes recibieron crioterapia como prevención de MO con una pauta similar a la descrita por Johans-

son JE et al. Dichos autores explican que algunos pacientes refieren molestias e incomodidad durante la crioterapia¹⁸. Una limitación de nuestro estudio es que no hemos documentado el dato de tolerancia a la crioterapia. A pesar de ser una práctica molesta, se ha demostrado que la crioterapia es más efectiva que los enjuagues con suero fisiológico en la prevención de MO²¹.

Se encontró relación entre la presencia de MO y de EPP. Es útil estudiar previamente la presencia de EPP que pueda favorecer y/o complicar el cuadro, además es muy importante asegurar una correcta higiene bucodental, como también sugieren algunos autores^{8,11,13,14}. Es recomendable incluir en la consulta de atención farmacéutica educación sanitaria que promueva la salud bucodental. La revisión sistemática sobre soporte nutricional en TASP de Baumgartner et al.²², concluyó que existe asociación entre desnutrición y resultados clínicos negativos en TASP. A pesar de que el compromiso de la mucosa oral, así como una inadecuada salud bucodental pueden dificultar la ingesta, en nuestra serie no encontramos relación entre el desarrollo de MO y el estado nutricional. Esto puede deberse al tipo de estudio y al pequeño número de pacientes. Por otro lado, el dolor derivado de MO podría producir un compromiso nutricional¹². Por estos motivos consideramos que es importante presentar un buen estado nutricional basal.

La MO grave resulta muy debilitante pudiendo provocar una disminución de la ingesta oral e impidiendo un correcto aporte nutricional¹². En caso de ingesta insuficiente por vía oral, está recomendado el inicio de NPT^{7,11}. La American Society for Parenteral and Enteral Nutrition y la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, recomiendan el soporte nutricional en pacientes que reciban trasplante hematopoyético y no puedan mantener una ingesta y/o absorción nutricional correcta durante un periodo de tiempo prolongado^{23,24}. En nuestra población, el dato de pacientes que presentaron MO grave que requirieron de NPT, concuerda con la imposibilidad de ingesta oral en estas formas de MO. También concuerda con los datos obtenidos por Johansson et al.¹⁸, donde el 48% (23/48) de los pacientes con MO precisaron NPT. Nosotros mantuvimos la NPT hasta el momento en el que el paciente comenzó a tolerar la ingesta por vía oral. Uno de los pacientes que recibió NPT presentó MO no grave (grado II), pero no se estudió si presentaba otros factores asociados que indicasen el empleo de NPT. La mediana de duración de NPT no presentó correlación significativa con los días de duración de MO, aunque ambas variables presentaron una duración similar.

El dolor asociado a MO se controló en la mayoría de los pacientes con AINES, aunque, un elevado número de pacientes requirió derivados mórficos para un manejo completo. Nuestro dato es muy similar al resultado obtenido por Johansson et al.¹⁸, donde el 27% de los pacientes precisó derivados opioides para el control del dolor derivado de MO. Los datos se corresponden con la mediana de escala EVA observada durante el cuadro de MO. Una limitación del estudio es el bajo porcentaje de pacientes en el que estaba documentado el dolor mediante escala EVA. No se pudo relacionar el uso de analgesia por vía parenteral como indicativo de MO grave porque en nuestro centro está protocolizada la analgesia intravenosa en todos los pacientes sometidos a TASP. El tratamiento tópico con ectoína o lidocaína viscosa al 2% se utilizó para aliviar las molestias locales. Los pacientes tratados con ectoína no manifestaron mala tolerancia ni efectos adversos de acuerdo con la bibliografía²⁵.

Tabla 3. Distribución del grado de EA GI según la clasificación CTCAE⁹

EA	Todos los grados	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
MO % (n°)	71 (24/34)*	6 (2/34)*	32 (11/34)*	26 (9/34)*	6 (2/34)*
Diarrea** % (n°)	88 (30/34)*	–	–	–	–
N/V % (n°)	76 (26/34)*	38 (13/34)*	35 (12/34)*	3 (1/34)*	–

*Porcentaje referido al total de pacientes; **No documentado el grado en las historias clínicas; EA: efecto adverso; MO: mucositis oral; N/V: náuseas y vómitos.

Tabla 4. Cuantificación y tratamiento del dolor en pacientes con MO

Característica basal	Valor
Puntuación escala EVA Mediana (IQ 25-75)	6,0 (4,7 - 7,3)
Tratamiento analgésico por vía parenteral Paracetamol ± dexketoprofeno ± tramadol - % (n°) Derivados mórficos* - % (n°)	95 (23/24) 28 (13/24)
Tratamiento analgésico tópico Ectoína - % (n°) Lidocaína viscosa al 2% - % (n°)	88 (21/24) 8 (2/24)

*Dosis inicial de morfina 2,5 mg/4 horas vía parenteral.

Tabla 5. Presencia de infección y tratamiento antibiótico

Característica basal	Valor
Fiebre post-trasplante asociada a bajo recuento de neutrófilos - % (n°)	95 (32/34)
Tratamiento antibiótico profiláctico de amplio espectro - % (n°) Piperacilina/tazobactam ± aciclovir (vía oral/parenteral) ± fluconazol (vía oral/parenteral)	100 (34/34)
Tratamiento dirigido para infección activa con microorganismo aislado - % (n°) <i>Escherichia coli</i> * - % (n°) Otras especies* - % (n°)	32 (11/34) 45 (5/11) 55 (6/11)

*Porcentaje respecto a los cultivos que resultaron positivos; **En el caso de pacientes con MO, el 25% (6/24) presentó infección activa, siendo *Escherichia coli* el microorganismo causante en el 50% (3/6) de estos pacientes.

Respecto a la aparición de otros EA GI en nuestro estudio, la presencia de diarrea coincide con los resultados descritos por Naegle et al.²⁶ y con la incidencia indicada en la ficha técnica del fármaco²⁷. La diarrea podemos relacionarla con el daño producido en la mucosa que puede provocar un exceso de fluidos en el intestino. Nuestro protocolo de terapia en acondicionamiento a TASP incluye el uso de loperamida como agente antidiarreico siguiendo las recomendaciones del MASCC¹³ después de descartar la presencia de *Clostridium difficile*. Los efectos adversos no cuantificables analíticamente como la diarrea dependen del registro y clasificación en la historia clínica. Por este motivo, habitualmente no podemos clasificarlos en estudios retrospectivos, lo cual supone una limitación del estudio. En nuestra muestra, también fueron frecuentes la aparición de N/V típicamente relacionados con dosis altas de melfalán^{26,27}. A pesar del elevado número de pacientes que presentaron N/V, la mayoría presentaron bajos grados en la escala CTCAE. Esto podría relacionarse con la administración del melfalán en dosis divididas en dos días²⁰ en nuestro centro.

La pérdida de la barrera mucosa asociada a MO grave rompe la barrera física para patógenos y predispone a la sobreinfección bacteriana, micótica y viral^{10,11}. En este estudio,

las infecciones no se relacionaron con MO, aunque sí se observó una mayor tendencia de complicaciones infecciosas en pacientes con MO.

Entre las limitaciones del estudio están la recogida retrospectiva de los datos y que algunas de las variables, entre ellas la MO, son condiciones clínicas subjetivas, cuya medida depende del juicio médico.

A pesar de que el TASP ha demostrado su eficacia y utilidad en el tratamiento del MM, no es un procedimiento exento de complicaciones⁸. El farmacéutico clínico debería ser un profesional involucrado en el equipo multidisciplinar de tratamiento al paciente con TASP, contribuyendo a la optimización del tratamiento con diversas acciones que pueden tener un impacto positivo en la práctica clínica del TASP^{28,29}. En este sentido, una de las acciones podría ser promover la implantación de nuevas pautas de crioterapia con el objetivo de disminuir las molestias asociadas a la misma. Chen J et al.²⁵ apoyan que podría reducirse la duración de esta a 65 minutos, administrando el melfalán en 30 minutos. Así mismo, se debería reforzar la educación al paciente y cuidadores sobre la importancia de una adecuada higiene bucodental para disminuir la incidencia de MO en la consulta de atención farmacéutica.

CONCLUSIONES

En nuestro centro la MO tiene una alta prevalencia en pacientes tratados con melfalán a dosis mieloablativas como acondicionamiento para TASP. La EPP se relacionó con la presencia de MO, por lo que es fundamental incidir en la higiene bucal previamente a la realización del trasplante en la consulta de atención farmacéutica.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860-1873.
- Lahuerta JJ, Ríos R. Avances en cáncer hematológico [Internet]. Sociedad Española de Hematología. 2020. [Consultado: 10/2020] Disponible en: www.sehh.es.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,663 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-3842.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G et al; EHA Guidelines Committee. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322.
- Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2019 Apr 8;9(4):44. DOI: 10.1038/s41408-019-0205-9.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003 May 8; 348(19):1875-83.
- Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019 Oct; 27(10):3949-3967. DOI: 10.1007/s00520-019-04848-4.
- Perumbeti A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Internet]. Medscape 2020. [Consultado: 10/2020] Disponible en: www.medscape.com
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) [Internet]. National Cancer Institute. [Consultado: 10/2020]. Disponible en: <https://ctep.cancer.gov>.
- Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer* 2019; 27 (10): 4023-4033. DOI: 10.1007/s00520-019-04893-z.
- Bensinger MD, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J National Comprehensive Cancer Network* 2008; 6(1).
- Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v139-51. DOI: 10.1093/annonc/mdv202.
- Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020 Oct 1;126(19):4423-4431. DOI: 10.1002/cncr.33100.
- Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019; 27(10):3985-3995. DOI: 10.1007/s00520-019-04888-w.
- Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 23;(12):CD011552. DOI: 10.1002/14651858.CD011552.pub2. PMID: 26695736.
- Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract*. 2017; 23(2):116-120. DOI: 10.1177/1078155215620920.
- Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020; 28(5):2449-2456. DOI: 10.1007/s00520-019-05217-x.
- Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hasséus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(9):1482-1488. DOI: 10.1038/s41409-019-0468-6.
- Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13):1544-57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
- McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, et al; EBMT Mucositis Advisory Group. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(2):141-7. DOI: 10.1038/bmt.2008.299.
- Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The effects of oral cryotherapy on chemotherapy-induced oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation of blood stem cell: a clinical trial. *J Iran Red Crescent Med*. 2016; 18(4): e24775.
- Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, Bargetzi M, Medinger M, Bounoure L, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation-a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017; 52(4):506-513. DOI: 10.1038/bmt.2016.310.
- August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33(5):472-500. DOI: 10.1177/0148607109341804. PMID: 19713551.
- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25(2):245-59. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
- Dao VA, Bilstein A, Overhagen S, Géczi L, Baráz Z, Mösgeles R. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ectoïne-Containing Mouthwash Versus Those of a Calcium Phosphate Mouthwash for the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Prospective, Active-Controlled, Non-interventional Study. *Oncol Ther*. 2018; 6(1):59-72. DOI: 10.1007/s40487-018-0060-z.
- Naegele M, Kirsch M, Ihorst G, Fierz K, Engelhardt M, De Geest S. Symptom experience of multiple myeloma (syMMex) patients treated with autologous stem cell transplantation following high-dose melphalan: a descriptive longitudinal study. *Support Care Cancer* 2018; 26(3):833-841. DOI: 10.1007/s00520-017-3897-z.
- Product Information: EVOMELA intravenous injection, melphalan intravenous injection. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Irvine, CA, 2016.
- Barboza-Zanetti MO, Barboza-Zanetti AC, Rodrigues-Abjaude SA, Pinto-Simões B, Leira-Pereira LR. Clinical pharmacists' contributions to hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2019; 25(2):423-433. DOI: 10.1177/1078155218782372.
- Clemmons AB, Alexander M, DeGregory K, Kennedy L. The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities, and Recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):914-922. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803.



Aplicabilidad de la herramienta “Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico” en el ámbito sociosanitario

CACHAFEIRO PIN AI¹, TAJES GONZÁLEZ YM¹, VILLAVARDE PIÑEIRO L², CASTRO RUBINOS C¹

1 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña. Lugo (España)

2 Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos. Lugo (España)

Fecha de recepción: 05/05/2022 - Fecha de aceptación: 31/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100011>

RESUMEN

Objetivo: Describir la aplicabilidad de la herramienta “Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico” en el ámbito de la atención sociosanitaria.

Métodos: Estudio observacional transversal (junio 2018) de pacientes institucionalizados en residencia de pacientes asistidos, cuya atención sociosanitaria se realiza desde el Servicio de Farmacia de un hospital de primer nivel. Se aplicaron 18 prácticas seguras a cada tratamiento.

Resultados: 153 pacientes incluidos, 69,3% mujeres, mediana edad 83 años (51-101), mediana medicamentos prescritos 12 (1-28). No fueron de aplicación a nuestra población 4 criterios de 18: PG10 (bifosfonatos), PO2 (fentanilo liberación rápida), PG11 (teriparatida por un tiempo superior a 2 años) y PG03 (buprenorfina como deshabitación en pacientes a tratamiento con otros opioides). 14 cri-

terios de 18 detectan prescripciones relacionadas con los criterios de seguridad (monitorizar) y 8 de 18 criterios detectan prescripciones de riesgo en la población, siguiendo la siguiente distribución: 3 PG2 (AAS dosis >150 mg), 2 PG5 (AINE+antitrombótico), 2 PG6 (Triple Whammy), 3 PG7 (2 SSRA), 4 PG8 (2 o más anticolinérgicos), 1 PG9.1 (R/G/D+ anticolinérgicos), 2 PG9.2 (memantina+anticolinérgicos), 1 PO1 (opioides menor+mayor).

Conclusiones: La utilización de esta herramienta garantiza la continuidad asistencial de los pacientes, constituye un punto de partida para el desarrollo de un programa de atención farmacéutica sociosanitaria y fomenta la colaboración entre los diferentes niveles asistenciales. A la vista de los resultados, existe una oportunidad de mejora a la hora de rediseñar estos criterios para ser aplicados a esta población institucionalizada.

Palabras clave: Polimedicación, error de medicación, cultura de seguridad, atención farmacéutica, prácticas seguras.

Applicability of the tool “Safe practices in patients with chronic medicines” in social healthcare

SUMMARY

Objective: To describe the applicability of the tool “Safe practices in patients with chronic medicines” in social healthcare. **Method:** Cross-sectional observational study (June 2018) that included all patients admitted to a care home, whose social healthcare is provided by the Pharmacy Service at a top-tier hospital. **Results:** The study included 153 patients, 69.3% of whom were female. The average age was 38 (51-101) years. The mean medicines prescribed were 12

(1-28). A total of 4 criteria out of 18 did not apply to our study population: PG10 (biphosphonates), PO2 (rapid release fentanyl), PG11 (teriparatide for a period greater than 2 years) and PG03 (buprenorphine as detoxification in patients treated with other opioids). 14 criteria out of 18 detect treatments related to safety criteria (monitor) and 8 of 18 criteria detect high-risk prescriptions in the population according to the following distribution: 3 PG2 (AAS dose >150 mg), 2 PG5 (NSAID + antithrombotic),

2 PG6 (Triple Whammy), 3 PG7 (2 SSRI), PG8 (2 or more anticholinergics), 1 PG9.1 (R/G/D+anticholinergics), 2 PG9.2 (memantine+anticholinergics), 1 PO1 (strong+weak opioids).

Conclusions: The use of this tool guarantees the continuity of care of patients, constitutes a starting point for the development of a pharmaceutical care programme in care homes. and encourages collaboration between the different levels of care. In view of the results, there is an opportunity for improvement when it comes to redesigning these criteria to be applied to this institutionalized population.

Key words: Medication errors, drug events adverse, patient safety, pharmaceutical care, pharmacy service hospital.

INTRODUCCIÓN

Los eventos adversos (EA) secundarios a la atención sanitaria representan una causa de elevada morbimortalidad en todos los sistemas sanitarios, como han mostrado diversos estudios epidemiológicos^{1,2}.

El farmacéutico de hospital siempre ha sido consciente de la importancia de la seguridad clínica y la morbilidad generada por los errores de medicación (EM), trabajando constantemente en el desarrollo de prácticas seguras de utilización de medicamentos y en la gestión de riesgos. La colaboración y participación multidisciplinar con el resto del personal sanitario ha sido cada vez más activa, lo cual es primordial para la prevención de los mismos.

Uno de los primeros pasos en la implicación del farmacéutico hospitalario en la seguridad clínica derivó de la implementación de los sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU), que en España se llevó a cabo por primera vez en la Residencia 20 de Noviembre de Santander en 1971, a través de Ferrándiz JR³.

La publicación de prácticas seguras del National Quality Forum (NQF)⁴, organismo que reúne a organizaciones públicas y privadas sanitarias estadounidenses, establece que el farmacéutico es el profesional sanitario que debe tener la responsabilidad y el liderazgo para lograr la implementación de las prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales. El liderazgo del Servicio de Farmacia es el elemento clave para el éxito de un programa de gestión de riesgos y de seguridad de la medicación.

En el año 2018 se publican las "Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico"^{5,6}, herramienta que permite detectar la población diana seleccionada para trabajar a través del "Programa de mejora en la calidad de la atención al paciente crónico polimedcado del Servicio Gallego de Salud (SERGAS)" en el ámbito de la atención primaria. Se trata de 14 criterios o recomendaciones de seguridad cuyo objetivo es detectar pacientes crónicos con prescripción de medicamentos de alto riesgo u otros que podrían causar problemas potenciales de seguridad. La Subdirección General de Farmacia del SERGAS remite telemáticamente desde el año 2018, con periodicidad trimestral, informes de los pacientes que incumplen alguno de los criterios. La información se extrae de las prescripciones activas en la tarjeta sanitaria electrónica.

El artículo publicado por Reboredo et al.⁷ sugiere que se deben de poner en marcha estrategias en el ámbito de los pacientes polimedcados, que impliquen a profesionales del ámbito sanitario y sociosanitario, garantizando así la continuidad asistencial.

Por este motivo, tras realizar la implementación durante el mes de noviembre de 2017 de la atención farmacéutica sociosanitaria en la Residencia DomusVi-Viveiro (Lugo), desde el servicio de farmacia hospitalaria del Hospital Público da Mariña (Lugo) y en el marco de la colaboración multidisciplinar, nos planteamos utilizar la herramienta "Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico" con el objetivo de valorar su aplicabilidad en el ámbito sociosanitario así como describir sus ventajas y limitaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo transversal que incluyó a los pacientes adultos institucionalizados en la residencia DomusVi-Viveiro, durante el mes de junio de 2018, con independencia de su edad y número de medicamentos prescritos. Se excluyeron los pacientes pertenecientes a mutualidades

(MUFACE, MUGEJU e ISFAS) y aquellos cuyo seguimiento de patologías crónicas se realiza en el ámbito de la sanidad privada.

A cada tratamiento de cada paciente se aplicaron los 14 criterios (desglosados en 18 subcategorías)^{5,6} de la herramienta "Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico", clasificándolos en 3 categorías (tabla 1): no aplica (el tratamiento no contiene ningún medicamento implicado en los criterios de seguridad), susceptible de monitorización (prescripción de fármacos implicados en criterios de seguridad y/o durante tiempo inferior al definido en el criterio, con probabilidad de llegar a incurrir en un problema de seguridad), y en riesgo (se detecta en el tratamiento una prescripción que precisa de intervención).

Para la extracción de datos se emplearon la historia clínica electrónica (IANUS®), el aplicativo de prescripción electrónica (Silicon®) y la orden médica en formato papel utilizada para la prescripción de medicamentos en la residencia.

De cara al análisis estadístico, las variables categóricas se describieron como número y porcentaje; las continuas con la media y desviación estándar. Se ha usado el software R®, versión 2.6.2.

Se obtuvo el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia para la realización de este estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 154 pacientes de los que se incluyeron 153 (uno pertenecía a MUFACE). La mediana de edad de los pacientes fue de 83 (51-101) años, siendo el 69,3% mujeres. La mediana de medicamentos prescritos por paciente fue de 12 (1-28). El porcentaje de pacientes con polifarmacia, toma de 5 o más medicamentos, fue del 95,4%. Se analizaron un total de 1849 prescripciones de 153 tratamientos.

Como se observa en la tabla 1, tras aplicar los criterios a la totalidad de tratamientos, 4 de 18 criterios no detectan ningún tratamiento que contenga una prescripción relacionada con los criterios de seguridad (no son de aplicación en esta población): PG10 (bifosfonatos), PG11 (teriparatida por un tiempo superior a 2 años), PO2 (fentanilo liberación rápida), y PG03 (buprenorfina como deshabitación en pacientes a tratamiento con otros opioides). 14 criterios de 18 detectan prescripciones relacionadas con los criterios de seguridad, lo que nos permite realizar una monitorización activa de los mismos por su potencial para generar un problema de seguridad. 8 de 18 criterios detectan prescripciones de riesgo en la población susceptibles de intervención, siguiendo la distribución que aparece reflejada en la figura 1.

DISCUSIÓN

El desarrollo de herramientas que aseguren la calidad y seguridad de las prescripciones debe formar parte de la misión de toda institución dedicada a mejorar la salud de los pacientes a los que atiende. Iniciativas como los criterios "Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico" del SERGAS son necesarias dado que no existe "gold standard" definido para evaluar la calidad de la prescripción. A su vez contribuyen a la formación del profesional sanitario en materia de seguridad del paciente, lo que supone el primer paso para la mejora de la cultura de seguridad en la institución.

A la vista de los resultados obtenidos, los criterios son aplicables y pueden ser utilizados en nuestra población. No obstante, se observa que existen criterios que no se adaptan

Tabla 1. Resultados tras aplicar los criterios "Prácticas seguras" a la población de estudio. Valores en casos absolutos y porcentajes entre paréntesis

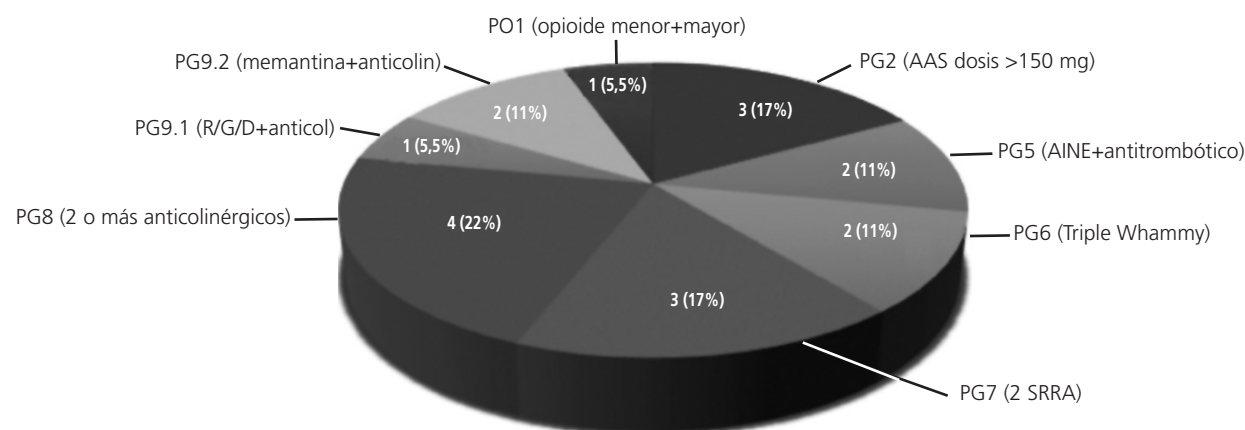
Código	Descripción	Número de prescripciones (%)		
		No aplica	Monitorizar	Riesgo
PG1	Prescripción de dos o más antitrombóticos durante más de 12 meses	89 (58)	64 (42)	0 (0)
PG2	Prescripción de ácido acetilsalicílico en tratamiento crónico a dosis superiores a 150 mg	95 (62)	55(36)	3 (2)
PG3	Prescripción de dos AINES (agudo o crónicos)	46 (30)	107 (70)	0 (0)
PG4.1	Prescripción de dos corticoides inhalados	148 (97)	5 (3)	0 (0)
PG4.2	Prescripción de dos inhaladores de tipo LAMA	148 (97)	5 (3)	0 (0)
PG4.3	Prescripción de dos inhaladores de tipo LABA	145 (95)	8 (5)	0 (0)
PG5	Prescripción crónica de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica	86 (56)	65 (43)	2 (1)
PG6	Prescripción de IECA/ARAI/aliskiren +diurético+AINE crónico (Triple Whammy)	2 (1)	149 (98)	2 (1)
PG7	Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina angiotensina	103 (67)	47 (31)	3 (2)
PG8	Prescripción de dos o más medicamentos con propiedades anticolinérgicas	121 (79)	28 (18)	4 (3)
PG9.1	Prescripción de medicamentos antidecencia (rivastigmina, galantamina y donepezilo) + medicamentos con potencial anticolinérgico	137 (89,5)	15 (10)	1 (0,5)
PG9.2	Prescripción de medicamentos antidecencia (memantina) + medicamentos con potencial anticolinérgico	127 (83)	24 (16)	2 (1)
PG10	Bifosfonatos durante un período de tiempo superior a 5 años	153(100)	0(0)	0(0)
PG11	Teriparatida durante un período de tiempo superior a 2 años	153 (100)	0 (0)	0 (0)
PO1	Prescripción concomitante de opioides mayores y menores	128 (83,5)	24 (16)	1 (0,5)
PO2	Prescripción de fentanilo de liberación rápida para el dolor irruptivo en pacientes sin tratamiento de mantenimiento previo para el dolor crónico oncológico	153 (100)	0 (0)	0 (0)
PO3.1	Prescripción de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes a tratamiento con otros opioides	152 (99,5)	1 (0,5)	0 (0)
PO3.2	Prescripción de buprenorfina como deshabitación (agonista mixto) en pacientes a tratamiento con otros opioides	153 (100)	0 (0)	0 (0)

al perfil poblacional de prescripciones. En este sentido, los criterios de bifosfonatos, buprenorfina y fentanilo sublingual de liberación rápida (fármacos incluidos en guía sociosanitaria del SERGAS), circunstancialmente no resultan aplicables en nuestra población ya que en el momento de extracción de los datos no constaban prescripciones activas.

Por otra parte, respecto al criterio PG11 (teriparatida) algunos estudios en atención primaria muestran que el número de pacientes con prescripciones inadecuadas de teriparatida es elevado^{8,9}, sin embargo, en el ámbito sociosanitario no se encuentra incluido en la guía sociosanitaria del SERGAS, por lo que entendemos será menos prescrito en nuestra población.

Subyace por tanto la posibilidad de adaptar la herramienta "Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico" a nivel de la atención sociosanitaria y contribuir así a la mejora del uso de los fármacos prescritos en los pacientes institucionalizados. Se necesitan más estudios que describan el perfil de las prescripciones en estos pacientes y los subgrupos ATC implicados para poder decidir qué criterios se deberían incluir u omitir en una posible adaptación.

Cabe destacar que, una de las principales aportaciones a la práctica que supone la aplicación de estos criterios es que permiten la estratificación de la población sociosanitaria en estudio, identificando no sólo los pacientes que presentan un problema de seguridad en la actualidad, sino que también posibilita la detección precoz de aquellos con mayor probabilidad de padecer problemas de seguridad en el futuro y por tanto, debemos monitorizar. Como ejemplo, indicar que tras aplicar el criterio PG6 (Triple Whammy), un porcentaje muy reducido de tratamientos 2 (1%) se encuentra en riesgo, pero existe un elevado porcentaje de población expuesta a un posible problema de seguridad 149 (98%) al que debemos realizar un seguimiento. Según la Ley de ordenación farmacéutica de Galicia 3/2019¹⁰, el seguimiento farmacoterapéutico se establece como una función compartida entre las oficinas de farmacia, las unidades de farmacia de atención primaria y servicios de farmacia hospitalaria. El farmacéutico hospitalario, en el desarrollo de sus funciones en el ámbito sociosanitario, se sitúa como eje central de comunicación entre los distintos niveles asistenciales (sociosanitario- especializada- atención primaria)

Figura 1. Distribución de las prescripciones de riesgo detectadas en la población

y los distintos profesionales sanitarios implicados. La utilización de esta herramienta por parte del farmacéutico no sólo garantiza la continuidad asistencial de los pacientes, sino que contribuye a mantener la colaboración entre los diferentes niveles de atención sanitaria.

Una barrera importante que debemos tener en cuenta, a la hora de implementar estrategias basadas en esta herramienta en el ámbito de la atención sociosanitaria, es el tiempo que supone realizar el cribado poblacional de forma manual. Se trata de un factor clave limitante para la aplicabilidad de estos criterios: los pacientes institucionalizados cuya prestación farmacéutica es asumida por el SERGAS carecen de recetas activas en su tarjeta sanitaria, de forma que, a diferencia de lo que ocurre en atención primaria donde el médico dispone de los datos de explotación de recetas de forma automática, no se dispone de esta información cuando el paciente ingresa en el centro sociosanitario. El tratamiento crónico de los pacientes consta en el aplicativo de prescripción electrónica (Silicon®) accesible desde la historia clínica electrónica integrada (IANUS®). La prescripción electrónica posibilita, por tanto, el acceso a la información que precisamos extraer y evaluar. Como se ha podido comprobar en otras investigaciones¹¹, el diseño de herramientas informáticas que faciliten la explotación protocolizada de la información disponible de la prescripción electrónica, resulta imprescindible para solventar esta limitación y permitir que la herramienta "Prácticas seguras en pacientes con medicamentos de uso crónico" adopte una visión transversal y multidisciplinar que permita incrementar la calidad asistencial y fomente la cultura de seguridad, evitando eventos adversos prevenibles.

Mediante la concienciación de los profesionales en la cultura de seguridad y la utilización de herramientas informatizadas, se podrá realizar una estratificación ágil de la población y así detectar los pacientes en situación de riesgo sobre los que actuar.

Es necesario disponer de indicadores de la calidad de la prescripción farmacoterapéutica para la consecución de tratamientos más efectivos y seguros para nuestros pacientes, un objetivo común para las instituciones y profesionales sanitarios.

La recomendación final es el diseño de criterios adaptados a la población institucionalizada en residencias sociosanitarias a través del trabajo multidisciplinar y la constante actualización conforme a nuevas evidencias.

Agradecimientos: A Catalina Caamaño Isorna, por su inestimable cooperación y apoyo.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA*. 2003;290(14):1868-74. doi: 10.1001/jama.290.14.1868.
- Phillips D, Christenfeld N, Glynn L. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet*. 1998 ;351(9103):643-4. doi: 10.1016/S0140-6736(98)24009-8.
- Ferrández JR. Distribución unidosis de medicamentos en hospitales. XIX Asamblea Nacional de Farmacéuticos de Hospitales, Torremolinos 8-13 octubre 1974.
- National Quality Forum (NQF) Safe Practices for Better Healthcare. 2010 Update: A Consensus Report. Washington, DC: National Quality Forum; 2010.
- Casal-Llorente C, Reboredo-García S, Pardo-Ponte I, Santaló-Ríos J, Santiago-Freijanes C, Balea Filgueiras J. Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico I. [monografía en Internet]. Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS; 2018 [acceso 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/cas/Publicaciones/Docs/Farmacia/PDF-2687-es.pdf>.
- Casal-Llorente C, Reboredo-García S, Pardo-Ponte I, Santaló-Ríos J, Santiago-Freijanes C, Balea Filgueiras J. Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico II. [monografía en Internet]. Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS; 2018 [acceso 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/cas/Publicaciones/Docs/Farmacia/PDF-2688-es.pdf>.
- Reboredo-García S, Mateo CG, Casal-Llorente C. Implantación de un programa de polimedcados en el marco de la Estrategia Gallega de Atención Integral a la Cronicidad. *Aten Primaria*. 2014;46 (3):33-40. doi: 10.1016/S0212-6567(14)70063-0.
- Cantudo Cuenca MR, Guzmán Ramos MI, Cantudo Cuenca MD, Manzano García M, Saborido Cansino MC, Sánchez Pedrosa A. Adecuación de la terapéutica y grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas en un área de gestión sanitaria. *Farm Hosp*. 2016;40(4): 237-245. doi:10.7399/fh.2016.40.4.9953.
- Bellver O, Moreno L, Salar L. Prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes ancianos polimedcados. Intervención y seguimiento del farmacéutico comunitario. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2018; 10(2):5-14. doi: 10.5672/FC.2173-9218.(2018/Vol10).002.02.
- Galicia. Ley 3/2019, de 2 de julio, de ordenación farmacéutica de Galicia. 2020. Boletín Oficial del Estado, de 24 de septiembre de 2019, núm.229.
- Portela Romero M, Zarra Ferro I, Esteban Cartelle H, Souto Pereira M, Nuñez Masid E. Líneas estratégicas para mejorar la calidad de la atención al paciente crónico polimedcado. *Journal of healthcare quality research*. 2019; 34(6):314-322. doi:10.1016/j.jhqr.2019.06.002.



Estudio de mortalidad de pacientes en tratamiento con digoxina y trazodona

PELUFO PELLICER A, COMPANY ALBIR MJ, CEBRIÁN LARA L, MURCIA SOLER M, BROSETA SOLAZ R, SÁNCHEZ ALCARAZ A

Servicio de Farmacia. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia (España)

Fecha de recepción: 19/05/2022 - Fecha de aceptación: 07/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100012>

RESUMEN

Objetivos: Analizar la influencia de trazodona en la mortalidad de pacientes en tratamiento con digoxina.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo comparativo de mortalidad de pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona versus digoxina. El período de estudio fue de un año (1 de mayo de 2020 hasta 30 de abril de 2021). Las variables recogidas fueron edad, sexo, indicación, dosis de digoxina y trazodona, fecha de inicio de trazodona, fecha fin de digoxina y trazodona, número total de fármacos prescritos, éxitus y fecha de éxitus. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación Stata®. Versión 14.2. **Resultados:** Se incluyeron 644 pacientes en tratamiento con digoxina, 73 en el grupo con trazodona y 571 en el grupo

sin trazodona. Al final del periodo estudiado se registraron 73 muertes, observándose una mortalidad del 34,3% en el grupo de digoxina y trazodona, y del 8,4% en el grupo de digoxina. Las variables relacionadas con el riesgo de muerte fueron tratamiento con trazodona, edad y número de tratamientos prescritos.

Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren un incremento del riesgo de mortalidad en pacientes de edad avanzada en tratamiento con digoxina y trazodona. La falta de evidencia de uso de trazodona como hipnótico, la interacción farmacocinética entre ambos fármacos y el perfil de seguridad de trazodona, hace necesario una estrecha monitorización de los pacientes o valorar alternativas con mayores evidencias de seguridad.

Palabras clave: **Trazodona, digoxina, mortalidad, interacción, monitorización.**

Study of mortality on patients with digoxin and trazodone treatment

SUMMARY

Objectives: To evaluate the trazodone influence on the mortality of patients treated with digoxin.

Material and methods: Retrospective, observational, comparative study that included patients receiving trazodone and digoxin concomitantly and patients on digoxin treatment without trazodone between April 2020-April 2021. Age, sex, drug indication, digoxin and trazodone dosage, start and end dates of tra-

zodone use, digoxin end date, number of prescribed drugs and death date were the variables we paid attention to. Statistical analysis was performed using the Stata® application. Version 14.2.

Results: 644 patients were included, 73 in the group digoxin with trazodone and 571 in the group without trazodone. At the end of the study period, 73 deaths were recorded. Mortality in the digoxin and trazodone group were 34.3% and 8.4% in the digoxin group. The varia-

bles related to the risk of death were treatment with trazodone, age and number of prescribed treatments.

Conclusions: The results of the study suggest an increased risk of mortality in elderly patients in treated with digoxin and trazodone. The lack of evidence in the use of trazodone as a hypnotic, the pharmacokinetic interaction between both drugs and the safety profile of trazodone, makes it necessary to closely monitor patients or assess therapeutic alternatives with more evidence to be sure its use is safe.

Key words: **Digoxin, trazodone, mortality, interaction, monitoring.**

INTRODUCCIÓN

La digoxina es un fármaco que pertenece al grupo terapéutico de los glucósidos cardiotónicos. Es uno de los principios activos más ampliamente usados en la esfera cardiovascular con especial protagonismo en la insuficiencia cardíaca y en las taquiarritmias de origen auricular¹. Actualmente, las principales guías publicadas consideran el uso de digoxina para controlar la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular (FA) cuando no se controla adecuadamente la frecuencia cardíaca con beta-bloqueantes o antagonistas del calcio. En el caso de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), suele ser un fármaco de segunda elección².

La digoxina es frecuentemente prescrita en pacientes de edad avanzada y presenta unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas que pueden predisponer al paciente a un elevado riesgo de intoxicación. Debido a su estrecho margen terapéutico, es importante estimar con precisión la dosis inicial individualizada de digoxina y la posterior monitorización de las concentraciones plasmáticas³.

Por otra parte, la trazodona es un antidepresivo autorizado en España desde 1973, con un mecanismo de acción dual serotoninérgico: en presinapsis es inhibidor de la recaptación de serotonina y en postsinapsis antagonista de los receptores 5-HT_{2a}. Su indicación autorizada es el tratamiento en adultos de los episodios depresivos mayores y de los estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario⁴. Por sus características, en diversos países se ha ido incrementando su uso para el tratamiento del insomnio, generalmente a dosis menores que la indicada para el tratamiento de la depresión⁵. En las guías se recoge su empleo en el insomnio, junto con el de otros antidepresivos sedantes^{6,7}. En España el incremento en el uso de trazodona es muy llamativo, pues pese a llevar comercializada 40 años ha registrado un aumento de consumo, pasando de 0,23 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el año 2000, a 2,39 DHD en 2013, diez veces más⁸. En la Comunidad Valenciana se ha pasado de 1,93 DHD en 2013 a 4,00 en 2021, observándose un incremento del 107%.

El uso concomitante de digoxina y trazodona es cada vez más habitual en pacientes de edad avanzada por el incremento del uso de trazodona como sedante. La asociación de estos dos fármacos puede dar como resultado un incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina, por lo que se debe considerar un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos. La ficha técnica de digoxina no describe la interacción farmacocinética con trazodona⁹, sin embargo, la ficha técnica de trazodona sí que describe dicha interacción y recomienda realizar un seguimiento. Cabe destacar también de la ficha técnica de trazodona la contraindicación en pacientes con infarto agudo de miocardio previo y la recomendación de administrar de forma cuidadosa y bajo un control periódico en pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos aurículoventriculares de diferentes grados e infarto de miocardio reciente, debido a que puede producir como efecto adverso arritmias cardíacas. Estas circunstancias podrían contribuir a la aparición de efectos adversos potencialmente graves que afecten a la morbi-mortalidad. El objetivo del estudio fue evaluar la existencia de diferencias entre la mortalidad por cualquier causa en pacientes en tratamiento con digoxina y trazodona respecto a los pacientes sin trazodona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo sobre la incidencia de mortalidad por cualquier causa en pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona versus pacientes en tratamiento con digoxina. El período de estudio fue de un año (del 1 de mayo de 2020 hasta el 30 de abril de 2021). El estudio se llevó a cabo en un departamento de salud de la Comunidad Valenciana, que proporciona una atención pública sanitaria integral a 248.730 habitantes de 32 municipios de la comarca. La selección de pacientes se realizó mediante el Sistema de información de la asistencia ambulatoria y prescripción electrónica (ABUCASIS); se seleccionaron todos aquellos pacientes en tratamiento con digoxina en algún momento del período de estudio. Los pacientes se clasificaron en dos grupos: Grupo A, recibieron tratamiento concomitante digoxina y trazodona durante al menos 1 mes dentro del periodo de estudio y Grupo B, pacientes que no habían recibido tratamiento concomitante con trazodona, o el tratamiento concomitante ha sido inferior a 1 mes. Fueron excluidos del estudio los pacientes que iniciaron la trazodona un mes antes de la fecha fin del estudio.

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, indicación, dosis de digoxina y trazodona, fecha de inicio de trazodona, fecha de suspensión de trazodona y digoxina, número total de fármacos prescritos, éxitus y fecha de éxitus. La variable principal del estudio fue la mortalidad en los grupos A y B.

Las variables cuantitativas se analizaron utilizando la media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) o mediana y rango (según la distribución normal o no de las variables) y las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Las medidas de frecuencia se compararon realizando la prueba de chi-cuadrado y en caso necesario la corrección de Yates o el método exacto de Fisher. La asociación entre la mortalidad y las diferentes variables que resultaron significativas en el análisis univariable se analizó mediante un modelo explicativo de regresión logística, estimando la odds ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC95%) para cada variable del estudio. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación Stata® versión 14.2

RESULTADOS

Se identificaron un total de 656 pacientes que recibieron tratamiento con digoxina en el periodo de estudio. De ellos se incluyeron 644 pacientes. Los motivos de exclusión de los pacientes fueron: pérdida de seguimiento (N=3) y no cumplir un mes de tratamiento concomitante digoxina y trazodona. (N=9).

Las características de los pacientes incluidos se recogen en la tabla 1.

Durante el periodo de estudio 90 pacientes suspendieron el tratamiento con digoxina, 17 en el grupo A (23,3%) y 73 en el grupo B (12,8%) (p=0,015).

La dosis media de trazodona prescrita fue de 100 mg/día (RIQ: 100-100) y la mediana de tiempo en tratamiento fueron 19,2 meses (RIQ: 6,5-39,8). Los diagnósticos relacionados con la prescripción fueron: 43,8% (N= 32) insomnio; 37% (N=27) ansiedad; 9,6% (N=7) demencia y 9,6% (N=7) depresión.

Al final del periodo estudiado se registraron 73 muertes (11,3%). La mortalidad en el grupo A fue del 34,3% (N=25) y en el grupo B del 8,4% (N=48), observándose una diferencia estadísticamente significativa (p=0,00).

Tabla 1. Características demográficas y del tratamiento con digoxina

	Total	Grupo A	Grupo B	Diferencia*
Número (mediana, RIQ)	644	73	571	
Edad (mediana, RIQ)	82 (75-87)	87 (83-90)	81 (74-87)	P =0,01
Sexo (N,%)				
Mujeres	393 (61)	54 (74)	339 (59,4)	P=0,04
Hombres	251 (39)	19 (26)	232 (40,6)	
Número de tratamientos (mediana, RIQ)	9 (7-12)	11 (9-13)	9 (7-12)	P=0,00
Dosis digoxina en mg/día (mediana, RIQ)	0,178 (0,125-0,25)	0,143 (0,125-0,25)	0,178 (0,125-0,25)	P=0,56
Diagnostico asociado a prescripción de digoxina				P=0,037
FA	281 (43,6)	29 (39,7)	252 (44,1)	
IC	59 (9,2)	13 (17,8)	46 (8,1)	
IC Y FA	295 (45,8)	29 (39,7)	266 (46,6)	
ND	9 (1,4)	2 (2,8)	7 (1,2)	

RIQ: rango intercuartilico; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; ND: no disponible; *diferencias estadísticas entre las muestras mediante las pruebas U Mann-Whitney o chi2 según tipo de variable.

El análisis de regresión logística múltiple de los factores asociados a la mortalidad mostró un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes que recibían tratamiento con trazodona, aquellos de mayor edad y mayor número de tratamientos. No se encontraron diferencias entre sexo ni entre los diferentes diagnósticos asociados a la prescripción de digoxina (tabla 2). Para evaluar la multicolinealidad se realizó la prueba de inflación de la varianza (VIF) para cada una de las variables, resultando todas inferiores a dos, por lo que no se asocia multicolinealidad.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observa una mortalidad del 11,3%, que asciende hasta el 34,3% en el grupo de pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y trazodona. El estudio estadístico muestra diferencias significativas, respecto a los pacientes del grupo sin trazodona (8,4%). Por otra parte, las variables de edad, sexo y número de tratamientos por paciente se distribuyen heterogéneamente entre los grupos, siendo superior en todos los casos en el grupo A (digoxina y trazodona). Esta diferencia podría influir también en la mortalidad observada en los distintos grupos. Por el contrario, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la dosis media de tratamiento con digoxina, a pesar de ser inferior en el grupo de tratamiento concomitante. Debido al número tan bajo de pacientes en el grupo de tratamiento combinado no se pudo desglosar el análisis estadístico.

En nuestro estudio los factores asociados a una mayor mortalidad fueron el tratamiento con trazodona, la edad y el número de tratamientos. Según el análisis de regresión la posibilidad de producirse el éxito en el periodo de seguimiento es 3 veces superior en los pacientes en tratamiento concomitante con trazodona respecto a los que no la reci-

Tabla 2. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados a mortalidad

Variable	OR (IC 95%)	P
Trazodona	3,21 (1,70-6,02)	0,000
Edad inicio (años)	1,10 (1,05-1,14)	0,000
Número de tratamientos	1,20 (1,13-1,27)	0,000

bían (OR: 3,21; IC95%: 1,70-6,02); riesgo considerablemente superior al resto de variables. Una de las posibles causas que explicarían la mayor mortalidad en el grupo con trazodona podría deberse al incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina cuando se administra asociada con trazodona. La digoxina es sustrato inhibidor de la glicoproteína-P, y es numerosa la bibliografía publicada acerca de las interacciones de la digoxina con fármacos como el verapamilo, amiodarona, propafenona, eritromicina, y estatinas⁹⁻¹². La mayoría de dichas interacciones figuran en la ficha técnica de digoxina. Sin embargo, es escasa la bibliografía encontrada acerca de la posible interacción de digoxina con trazodona. Existe una publicación de 1984¹³, en la que una paciente presentó un incremento de las concentraciones plasmáticas de un 300% (de 0,8 a 2,8 ng/mL). El mecanismo de dicha interacción no se ha establecido, tan sólo se describe como posible causa la acumulación orgánica de digoxina. A pesar de la poca bibliografía disponible, la ficha técnica de trazodona sí que contempla dicha interacción: "El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina".

Un trabajo publicado recientemente sugiere una disminución del aclaramiento renal de digoxina cerca de un 30% cuando se administra con trazodona¹⁴, si bien la principal limitación del mismo fue su carácter retrospectivo, y el reducido número de pacientes que disponían de niveles plasmáticos de digoxina, antes y después de iniciar tratamiento con trazodona.

Respecto al uso de la trazodona en los pacientes estudiados, destaca el uso frecuente del fármaco para tratamiento del insomnio (43,8%), uso no indicado en ficha técnica si no va asociado a casos de depresión o ansiedad. A dosis bajas (25-100 mg diarios) sólo bloquea los receptores de histamina 1 y los α -1 adrenérgicos, induciendo y manteniendo el sueño sin producir somnolencia diurna ni tolerancia. Para alcanzar el efecto antidepressivo se requiere además la inhibición de la recaptación de serotonina, lo que se produce a dosis más altas (150-600 mg)¹⁵; por este motivo cabe pensar que en la mayoría de los pacientes se utilizó el fármaco para el tratamiento del insomnio (RIQ: 100-100). Las principales guías de práctica clínica no recomiendan la trazodona como tratamiento del insomnio, especialmente a largo plazo, por falta de evidencia. El uso de antipsicóticos o antidepressivos como la trazodona sólo estaría justificado indicado como sedante cuando existe una patología concomitante. Por su perfil de seguridad se debe tener especial precaución en ancianos y pacientes con patología cardíaca¹⁶, en los últimos 12 meses la base de datos Eudravigilance ha registrado 8.756 reacciones adversas a trazodona, y el 13,2% son de trastornos cardiacos.

Por otra parte, otros estudios también han observado un incremento de la mortalidad en pacientes con FA y tratamiento con digoxina, destacando la necesidad de una especial precaución y estrecha monitorización de las concentraciones plasmáticas en este grupo de pacientes¹⁷. En nuestro estudio ambos grupos presentan un elevado porcentaje de pacientes con FA (con o sin IC), siendo su presencia mayor en el grupo sin trazodona.

El trabajo cuenta con varias limitaciones, entre ellas su carácter retrospectivo y la heterogeneidad de la muestra, sin embargo consideramos que aporta información sobre un fármaco de creciente utilización en un grupo de población con especial riesgo de interacciones y efectos adversos. Consideramos que la metodología big data se hace necesaria para analizar estos datos, buscando la información sobre nuevas asociaciones entre medicamentos, RAM y factores de riesgo

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren un incremento de la mortalidad en pacientes adultos en tratamiento con digoxina y trazodona. La asociación de ambos fármacos es cada vez más frecuente en el ámbito ambulatorio y hospitalario, por lo que se hace necesario realizar más estudios para confirmar los resultados obtenidos. En ausencia de

mayor evidencia de la eficacia y seguridad de esta asociación, las observaciones disponibles indican que es muy recomendable una estrecha monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de digoxina y estimar el ajuste posológico más adecuado. Por otra parte, en pacientes con patología cardíaca y tratamiento con digoxina sería conveniente valorar de forma individualizada las alternativas disponibles para el tratamiento del insomnio.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez González P, Lazaro Fernandez E, Cuenca Boy R, Rodriguez Padial L. La digoxina, hoy. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003;27:115-23.
2. Martín Suárez A, Salayero Marinero ML, Calvo Hernández MV. Digoxina. En: Domínguez Gil-Hurlé A. Monitorización de fármacos en la práctica clínica. Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca. Mayo 2015.p.189-214.
3. González DG, Martín-suarez A, Hernández MVC, Núñez JFM. Dosificación de fármacos en Geriatría. *Rev Argentina Gerontol y Geriatria.* 2016;7-14.
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Trazodona [Internet]. 2019 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77556/FT_77556.pdf.
5. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Trazodona, un antidepressivo sedante. Vol 23 N° 2, junio 2016.
6. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_465_Insomnio_Lain_Entr_compl.pdf.
7. Guía Clínica de Insomnio Primario. Fisterra.com.
8. MSSSI. Informe de Utilización de Medicamentos U/AD/V1/14012015. Utilización de medicamentos antidepressivos en España durante el periodo 2000-2013, <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidepressivos-2000-2013.pdf>.
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Digoxina [Internet]. 2004 [citado 9 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf.
10. Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic Interactions with Digoxin. Vol. 15, *Clinical Pharmacokinetics.* 1988. p. 227-44.
11. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Drug-drug interactions in patients from an internal medicine service. Vol. 32, *Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria;* 2008. p. 293-7.
12. Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, Ramallal Jiménez Del Llano MC, García Díaz B. Digitalis intoxication secondary to treatment with clarithromycin. *Farm Hosp.* 2005;29(3):209-13.
13. Rauch PK, Jenike MA. Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. Vol. 25, *Psychosomatics.* 1984. p. 334-5.
14. Monteagudo Santolaya E, Pelugo Pellicer A, Briz Redón Á, Sánchez Alcaraz A, Murcia Soler M, Company Albir MJ. Influence of Trazodone on Digoxin Pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharm.* 2022;24(1):28-33.
15. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, et al. Trazodone for insomnia: A systematic review. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(7-8):24-34.
16. Sánchez Rodríguez L. Trazodona para el tratamiento del insomnio. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2.020. Vol. XXII, nº 2.
17. R.D. Lopes, R. Rordorf, G.M. De Ferrari, S. Leonardi, L. Thomas, D.M. Wojdyła, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1063-74, 10.1016/j.jacc.2017.12.060.



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

Efectividad y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en la profilaxis de la migraña

CARVAJAL-SÁNCHEZ MA, NÁJERA-PÉREZ MD, PLAZA-ANIORTE J, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ M, PACHECO-LÓPEZ P, LEÓN-VILLAR J
Hospital Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 13/05/2022 - Fecha de aceptación: 07/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100013>

RESUMEN

Objetivos: Analizar la efectividad y seguridad en vida real de los nuevos anticuerpos monoclonales subcutáneos para la profilaxis de la migraña.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo desde enero de 2020 hasta abril de 2021 con pacientes diagnosticados de migraña crónica o episódica. Las variables de interés se analizaron por el personal facultativo farmacéutico en una base de datos anonimizada. Esta base se completa como práctica clínica habitual durante la entrevista clínica en la consulta de pacientes externos.

Resultados: Se analizaron 53 pacientes. Se observó una reducción del número de crisis respecto al valor basal a los 3, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento, así como de otros fármacos para el tratamiento de la migraña. La mayoría de

reacciones adversas descritas fueron de tipo leve, obligando a la suspensión del tratamiento de solo uno de los pacientes. Se describió un aumento de la tensión arterial en varios pacientes, así como una incidencia de estreñimiento superior a los ensayos pivotales.

Conclusiones: Este estudio muestra una disminución del número de crisis de migraña y del uso de otros fármacos anti-migrañosos tras el uso de anticuerpos monoclonales. Los tratamientos se pueden considerar seguros, observándose una baja incidencia de reacciones adversas graves. La mayoría de pacientes fueron tratados con erenumab. Se dispone de menos datos a medida que avanza del tiempo de estudio, por lo que resulta necesario recopilar más información para conocer el perfil de efectividad y seguridad de estos fármacos a largo plazo.

Palabras clave: **Migraña, anticuerpo, monoclonal, subcutáneo, erenumab, galcanezumab.**

Effectiveness and safety of new monoclonal antibodies in migraine prophylaxis

SUMMARY

Objectives: To analyse the effectiveness and safety in real life of new subcutaneous monoclonal antibodies for the prophylaxis of migraine.

Methods: Retrospective observational study conducted from January 2020 to April 2021 with patients diagnosed with chronic or episodic migraine. The variables of interest were collected by the pharmacist in an anonymised database during the clinical interview in the outpa-

tient clinic. This databased is completed as standard clinical practice during the clinical interview in the outpatient clinic.

Results: 53 patients were analysed. A reduction in the number of attacks from baseline was observed at 3, 6 and 12 months of treatment, as well as for other migraine treatment drugs. Most of the adverse reactions described were mild, leading to discontinuation of treatment in only one patient. An increase in blood pressure was reported in several patients,

as well as a higher incidence of constipation than in pivotal trials.

Conclusions: This study shows a decrease in the number of migraine attacks and in the use of other anti-migraine drugs after the use of monoclonal antibodies. The treatments can be considered safe, with a low incidence of serious adverse reactions. Most patients were treated with erenumab. Less information is available as the study time progresses, so more information needs to be collected to understand the long-term effectiveness and safety profile of these drugs.

Key words: **Migraine, antibody, monoclonal, subcutaneous, erenumab, galcanezumab.**

INTRODUCCIÓN

La migraña es una cefalea primaria caracterizada por episodios recurrentes de dolor, de 4 a 72 horas de duración, que suele asociarse a hipersensibilidad a los estímulos externos (visuales, auditivos, olfatorios y cutáneos), náuseas y vómitos. La cefalea suele ser de intensidad moderada a grave, unilateral y pulsátil. En un 30% de los pacientes la cefalea es precedida por síntomas neurológicos focales transitorios (generalmente visuales o sensoriales) que suelen preceder o acompañar a la cefalea y se denominan aura¹. La migraña puede considerarse un proceso crónico.

Su diagnóstico es clínico. Se manifiesta en forma de crisis o ataques, y entre éstos, el paciente se encuentra asintomático. La frecuencia de los episodios es variable, pudiendo oscilar entre uno al año y varios por semana.

Es un trastorno frecuente que afecta mayoritariamente a las mujeres, llegándose a encontrar hasta el triple de incidencia que en hombres. Se estima que más del 10% de la población adulta occidental sufre migraña². A nivel mundial se trata de la sexta enfermedad más prevalente³. En España tiene también una importante repercusión: según la Sociedad Española de Neurología más de 5 millones de españoles padecen migraña, siendo el trastorno neurológico con mayor prevalencia a nivel nacional⁴.

A pesar de ser una enfermedad con síntomas transitorios, representa un importante problema de salud y es de los motivos más frecuentes de consulta neurológica. En primer lugar por su alta prevalencia, y por otro, por la limitación para la realización de las actividades habituales durante las crisis tanto en pérdida de días de trabajo, como en la reducción de la productividad en las funciones laborales y pérdida de tiempo en actividades no laborales⁵.

La causa que origina la migraña es poco clara y multifactorial. Hay evidencias que orientan a que la fisiopatología de la migraña implica factores relacionados con la respuesta inmunológica y el estrés oxidativo⁶.

El tratamiento se fundamenta en el tratamiento sintomático de las crisis y en la prevención de éstas.

Con el tratamiento sintomático se busca recuperar el estado funcional del paciente. Este tratamiento se puede dividir en 3 grupos: específico (ergóticos y triptanes), inespecífico (analgésicos y AINE) y coadyuvante (procinéticos y antieméticos)⁷. También es de suma importancia identificar y controlar los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de una migraña crónica y considerar la deshabitación de analgésicos en los pacientes en los que presenten un uso descontrolado⁸.

Respecto al tratamiento profiláctico no hay consenso sobre a partir de qué duración o frecuencia de cefaleas crónicas debe administrarse. La Sociedad Española de Neurología indica tratamiento preventivo en aquellos pacientes que sufren al menos tres crisis mensuales de migraña. También indican tratamiento profiláctico en el caso de pacientes que presenten una frecuencia inferior pero con una intensidad o duración superiores, que presenten baja respuesta al tratamiento sintomático, cuando hay riesgo de abuso de fármacos, con crisis epilépticas durante alguno de los ataques o en caso de manifestarse auras prolongadas^{7,9}.

La migraña crónica y la episódica tienen un tratamiento preventivo similar. Las guías actuales recomiendan en primera línea el tratamiento el uso de antiepilépticos (topiramato o ácido valproico), betabloqueantes (propranolol, metoprolol), calcioantagonistas (flunarizina) o antidepressivos

(amitriptilina). La selección de un fármaco u otro se hará en función de las características individuales¹⁰.

En los pacientes diagnosticados de migraña crónica se recomienda el tratamiento con toxina botulínica en caso de falta de respuesta al tratamiento con betabloqueante y topiramato u otro neuromodulador, si hay contraindicación en el uso de estos fármacos o si no son bien tolerados^{7,11}.

Erenumab, galcanezumab y fremanezumab son anticuerpos monoclonales de administración subcutánea indicados para la profilaxis de la migraña en adultos. Actúan a través del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), uniéndose a éste o bien a su receptor e impidiendo su acción.

Estos fármacos están financiados en nuestro país para las siguientes indicaciones:

- Pacientes con 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 crónica¹².

Se debe evaluar su beneficio terapéutico tras 3 meses, ya que para considerar el tratamiento eficaz se debe conseguir una reducción de al menos el 50% de los episodios mensuales tras 3 meses desde el inicio de tratamiento. Esta eficacia debe ser evaluada posteriormente de manera periódica. Son fármacos de reciente comercialización, por lo que resulta necesario conocer su efectividad y su perfil de seguridad en vida real. Recientemente se han publicado nuevos efectos adversos, como la aparición de xerostomía¹³.

A continuación se presenta un estudio en una serie de pacientes de un hospital de tercer nivel con el objetivo de analizar su efectividad y seguridad en vida real.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo desde enero de 2020 hasta abril de 2021. Los datos fueron recogidos en una base de datos informatizada, que se completa como práctica clínica habitual, durante la dispensación de los tratamientos en la consulta de pacientes externos. En la consulta el farmacéutico hospitalario realiza una entrevista clínica y registra todas las variables de relevancia en una base de datos. Ésta fue anonimizada de forma previa al análisis de la información contenida.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes a los que se les ha dispensado alguno de estos AM durante el periodo de estudio y que cumplen los criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud descritos anteriormente. En la Región de Murcia, la Comisión Regional de Farmacia valida que todos los tratamientos cumplen los criterios de financiación.

Para el análisis de efectividad se tuvo en cuenta el número de días con crisis de migraña al mes y el consumo de medicación relacionada concomitante. Respecto al perfil de seguridad se analizaron las reacciones adversas y la tolerancia al fármaco por parte de los pacientes tratados tras 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento.

Para conocer las características fisiopatológicas de los pacientes, se recogieron antecedentes clínicos tales como: antecedentes de insuficiencia hepática, renal o hipertensión arterial (HTA). Además, se registraron hábitos de salud relevantes como: consumo de alcohol, historial tabáquico, consumo de cafeína y consumo de plantas medicinales.

RESULTADOS

En el periodo de tiempo estudiado se analizaron 53 pacientes. 49 eran mujeres y 4 eran hombres. La mediana de edad fue 50 años (21-77).

Diagnóstico:

- Migraña crónica: 41 pacientes.
- Migraña episódica: 12 pacientes.

Tratamiento: Recibieron tratamiento con erenumab 51 pacientes (5 con dosis de 70 mg y 46 con 140 mg) y 2 con galcanezumab 120 mg tras recibir una dosis de carga de 240 mg. Uno de los pacientes cambió de erenumab 140 mg a galcanezumab por efectos adversos. En la tabla 1 aparece el número de dosis mensuales recibidas.

Antecedentes clínicos:

De los pacientes analizados, el 3,70% presentaba insuficiencia hepática leve, ninguno presentaba insuficiencia renal y 25,93% tenían antecedentes de hipertensión arterial.

Hábitos de salud:

El 5,56% de pacientes indicaron consumir alcohol al menos una vez a la semana y el 25,93% eran fumadores. El 59,25% indicaron tomar café al menos una vez al día. El 16,67% consumían plantas medicinales, estos compuestos fueron analizados no detectándose interacción con erenumab ni galcanezumab.

Análisis de efectividad

Para considerar el tratamiento eficaz debemos conseguir una reducción de al menos el 50% de los episodios mensuales tras 3 meses de iniciar tratamiento, esto se consiguió en 28 pacientes (52,83%). 2 pacientes suspendieron tratamiento por falta de eficacia.

La mediana de episodios mensuales sufridos pre-tratamiento fue 20 (9-30). Tras 3 meses la mediana fue 9 (1-30).

Tras 6 meses: 7 (0-28). Tras 12 meses: 13 (4-28).

La mediana de los episodios mensuales se puede ver en la figura 1. Hay que considerar que los datos disponibles a los 6 y 12 meses fueron limitados a la fecha del estudio.

4 pacientes suspendieron tratamiento por falta de efectividad.

El resto de fármacos antimigrañosos consumidos al inicio del tratamiento y tras 3 meses de tratamiento fueron, respectivamente:

a) Profilaxis:

- Beta-bloqueantes: 1,85%; 0%.
- Calcioantagonistas: 1,85%; 0%.
- Antiepilépticos: 1,85%; 1,96%.

b) Tratamiento:

- AINES: 29,63%; 45,09%.
- Triptanes: 62,96%; 50,98%.

Como se puede observar, se ha producido una reducción en el consumo de fármacos para la profilaxis y una disminución en el uso de triptanes para el tratamiento de las crisis.

No se detectaron interacciones entre estos fármacos y erenumab o galcanezumab.

Perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas tras iniciar tratamiento fueron las que se presentan en la tabla 2. En general fueron bien tolerados, cobrando una especial relevancia las reacciones adversas gastrointestinales.

De las reacciones adversas descritas, uno de los casos de estreñimiento fue grave y provocó la suspensión tempo-

ral del tratamiento. Esta reacción adversa grave fue comunicada al sistema nacional de farmacovigilancia.

Cuando se detectaron reacciones adversas por parte del farmacéutico, se asesoró al paciente y se notificó al médico responsable.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en términos de efectividad muestran una reducción al 50% de los episodios de migraña tras los 3 primeros meses de tratamiento de algo más de la mitad de pacientes (52,83%). Este dato resulta superior a los obtenidos en el estudio pivotal 20120295¹⁴, diseñado para evaluar la eficacia de erenumab en la profilaxis de la migraña crónica, donde se obtuvo una reducción al 50% de los episodios en el 39,9% de los pacientes tratados con erenumab 70 mg y de un 41,2% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg. El dato anteriormente citado también resulta mayor que el obtenido en el estudio pivotal 20120296¹⁵, diseñado para evaluar la eficacia de erenumab en la profilaxis de la migraña episódica. En este estudio se obtuvo una reducción al 50% de los episodios en el 43,3% de los pacientes tratados con erenumab 70 mg y de un 50% de los pacientes tratados con erenumab 140 mg. Esto puede ser debido a que en ocasiones se redujo la intensidad de las migrañas y se valoró como una disminución del número de episodios. En cualquier caso es un dato que no hemos evaluado y debe ser contrastado con otros estudios en vida real.

Aunque en nuestro estudio no se alcanzara la reducción del 50% de los episodios en la totalidad de pacientes, la continuación del tratamiento en aquellos que no lograran este objetivo (solo se suspendieron dos tratamientos a los 3 meses por falta de eficacia) se puede ver respaldada por una reducción de los episodios de migraña en términos absolutos así como la intensidad de las crisis. Este último dato debe ser corroborado en próximos estudios.

También se observa una reducción del uso de otros fármacos concomitantes, como son los beta-bloqueantes, los antiepilépticos o los calcioantagonistas. Aparece un incremento en el número de AINES, pero destaca la reducción del número de triptanes ya que este dato nos indicaría indirectamente la reducción en el número de crisis graves de migraña, avalando la efectividad de los anticuerpos monoclonales.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, las reacciones adversas descritas fueron leves en términos generales. Solo una de ellas fue considerada grave y tuvo repercusión en la continuidad del tratamiento.

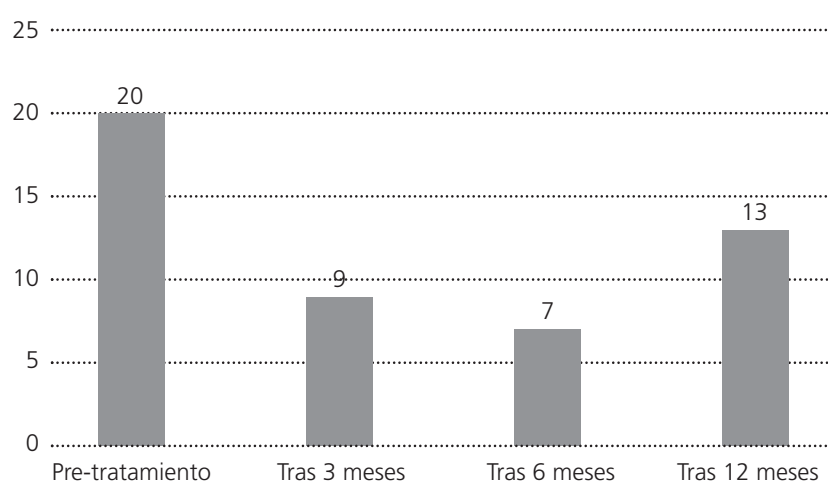
Resulta llamativo el número de casos de estreñimiento (38,89%) con una incidencia superior a la descrita en la ficha técnica de erenumab¹⁶: 1,3% para erenumab 70 mg y 3,2% para erenumab 140 mg.

También se notificó en el 11% de los pacientes un aumento de los valores de tensión arterial, no descrita en el perfil de seguridad de erenumab ni galcanezumab. Aun así, algunos de los pacientes incluidos tenían diagnóstico previo de hipertensión arterial o estaban en tratamiento con medicación antihipertensiva, por lo que debe analizarse si estos cambios de tensión son debidos al uso de los anticuerpos monoclonales.

Como limitaciones, en este estudio disponemos de una notable cantidad de información tras 3 meses de tratamiento, pero estos datos disminuyen conforme nos aproximamos al año de tratamiento.

Tabla 1. Número de dosis mensuales recibidas

	Menos de 3 dosis	3-5 dosis	6-11 dosis	12 o más dosis
Erenumab	3 pacientes	11 pacientes	27 pacientes	10 pacientes
Galcezumab			2 pacientes	

Figura 1. Mediana de episodios mensuales**Tabla 2. Reacciones adversas tras iniciar tratamiento**

Reacciones adversas	Número de pacientes	Incidencia (%)
A. Gastrointestinales		
Estreñimiento	21	38,89
Sequedad de boca	2	3,70
Dolor abdominal, falta de apetito, vómitos	1	1,85
B. Sistema nervioso		
Mareos	4	7,41
Fatiga, cansancio	3	5,56
Vértigo	2	3,70
Parestesias, visión borrosa al inicio del tratamiento, temblor, insomnio	1	1,85
C. Cardiovasculares		
Hipertensión arterial	6	11,11
D. Trastornos musculoesqueléticos		
Calambres	2	3,70
Dolor articular	1	1,85
E. Dermatológicas		
Erupción cutánea	4	7,41
Picor	2	3,70
Caída del cabello	1	1,85

De la misma forma, del total de pacientes solo dos fueron tratados con galcezumab. Así, resulta necesario continuar recogiendo información para conocer con mayor precisión el perfil de efectividad y seguridad de ambos fármacos.

CONCLUSIONES

Los datos de este estudio proceden fundamentalmente de erenumab, que fue utilizado en el 96,22% de los pacientes.

EFFECTIVIDAD

- El uso de AM subcutáneos redujo la mediana de crisis mensuales de forma significativa a los 3 meses, con resultados superiores a los registrados en los ensayos pivotales. Si bien se observa un repunte a los 12 meses, esta cifra no se puede valorar por el número reducido de datos (10 pacientes).

- El consumo de otros fármacos antimigrañosos también se vio reducido.

- Aunque la reducción de episodios al 50% tras 3 meses no ocurrió en el 47,17% de los pacientes, la suspensión de tratamientos ha sido baja por los resultados de reducción de tratamiento concomitante y la disminución del número de crisis mensuales.

SEGURIDAD

• La reacción adversa más frecuente fue el estreñimiento (38,89%), con una frecuencia mayor que la descrita en los ensayos pivotales de erenumab.

• Solo una de las reacciones fue considerada como "grave" y tuvo repercusión en la continuidad del tratamiento, esta reacción fue estreñimiento.

• Cabe destacar la incidencia de hipertensión arterial, no descrita en el perfil de seguridad de ninguno de los fármacos.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
- Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: A nationwide population-based survey. *Cephalalgia* 2011;31(4):463-70.
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, re-

- gional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17:954-76.
4. Pérez-Menéndez A. La migraña afecta en España a más de 5 millones de personas [Internet]. *Sen.es.* 2019 [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link276.pdf>.
5. Reuter U. GBD 2016: still no improvement in the burden of migraine. *Lancet Neurol.* 2018; 7:929-30.
6. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget.* 2016 Aug 2;7(31):50708-18.
7. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2015. Disponible en: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf.
8. Carod-Artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. Migraña crónica: definición, epidemiología, factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol.* 2012;54(10):629-37.
9. Pozo Rosich P, Castrillo Sanz A, Fabregat Fabra MN, Gago Veiga AB, Torres Ferrús M. Esquema terapéutico en Urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>.
10. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache* 2012;52:930-45.
11. Nacional Institute for Health and Care Excellence. Management of migraine (with or without aura). <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches> NICE Pathway last updated: 17 April 2018.
12. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. *Gob.es.* [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>.
13. Selvi-Sabater P, Carvajal-Sanchez MA, Carrera-Hueso FJ. Two possible cases of erenumab-induced xerostomia. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Dec 22. doi: 10.1111/jcpt.13595. Epub ahead of print. PMID: 34936103.
14. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017 Jun;16(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892.
15. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia.* 2018 Sep;38(10):1622-1631. doi: 10.1177/0333102418789072. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30086681.
16. AEMPS. Ficha técnica aimovig 140 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. *Aemps.es.* 2018 [citado el 19 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181293004/FT_1181293004.html.



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

INNOVACIÓN
PARA LA VIDA



Nuestro compromiso con el paciente está en nuestro ADN

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

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

Creciendo juntos



Estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/mL

LAFARGA-LAPIEZA V¹, MEROÑO-SAURA MA¹, COLASTRA-UGENA E², PORTELA-SOTELO A¹, DÍAZ-BARRERA MD³, BARRERA-HERNÁNDEZ D¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

² Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca (España)

³ Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza (España)

Fecha de recepción: 06/06/2022 - Fecha de aceptación: 27/06/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100014>

RESUMEN

Objetivo: Los pacientes con defectos epiteliales corneales persistentes son, a menudo, refractarios a los tratamientos convencionales. La insulina tópica surge como una posible alternativa, habiendo demostrado su efectividad y seguridad. Sin embargo, en la bibliografía actual disponible, hay una falta de estudios de estabilidad. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/ml durante 28 días.

Método: Estudio de estabilidad fisicoquímica y microbiológica. Se elaboraron 2 lotes (A y B) de colirios de insulina 10 UI/ml, manteniendo el lote B cerrado hasta el día 15. Las variables fisicoquímicas analizadas fueron la concentración

de insulina mediante inmunoanálisis quimioluminiscente, pH y osmolaridad. El estudio microbiológico se realizó mediante pruebas de esterilidad mientras que el estudio descriptivo se analizó mediante visualización directa.

Resultados: No se observaron cambios significativos de concentración ($\pm 10\%$) en los colirios a excepción de 2 valores en una de las muestras del lote B. El pH y la osmolaridad se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos del ojo. No se observó crecimiento microbiano ni cambios en las características organolépticas.

Conclusiones: Se puede considerar al colirio de insulina 10 UI/ml estable durante 28 días en refrigeración manteniendo el frasco abierto desde el día de su elaboración.

Palabras clave: **Insulina, estabilidad, colirio, administración oftálmica, concentración, farmacotecnia.**

Physicochemical and microbiological stability of a 10 IU/mL insulin eye drop

SUMMARY

Objective: Patients with persistent corneal epithelial defects are often refractory to conventional treatments. Topical insulin emerges as a possible alternative of proven effectiveness and safety. However, in the current available literature, there is a lack of stability studies. The main objective of this study was to evaluate the physicochemical and microbiological stability of a

10 IU/ml insulin eye drop for 28 days. **Methods:** Physicochemical and microbiological stability study. Two batches (A and B) of 10 IU/ml insulin eye drops were prepared, keeping batch B closed until day 15. The physicochemical variables analysed were insulin concentration by chemiluminescent immunoassay, pH and osmolarity. The microbiological study was performed by sterility tests while the descriptive study

was assessed by direct visualization.

Results: No significant concentration changes ($\pm 10\%$) were observed in the eye drops except for 2 values in one of the samples from batch B. The pH and osmolarity remained within the physiological ranges of the eye. No microbiological growth or changes in organoleptic characteristics were observed.

Conclusions: Insulin 10 UI/ml eye drops can be considered stable for 28 days under refrigeration if the bottle is kept open from the day of its preparation.

Key words: **Insulin, stability, eye drops, ophthalmic administration, concentration, pharmacotechnics.**

INTRODUCCIÓN

La córnea es un tejido formado por cinco capas (de más superficial a más profunda: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio) de cuya integridad depende que mantenga la transparencia necesaria para conseguir una buena capacidad y calidad visual. Puede verse alterada por diversas razones como son enfermedades con afectación únicamente ocular, como la mayoría de las distrofias corneales, o sistémicas, como la diabetes mellitus, complicaciones postquirúrgicas o traumatismos^{1,2}. Cuando se produce una erosión ocular y fracasa la renovación y reepitelización que suele tener lugar los primeros 10-14 días, surgen los defectos corneales persistentes (DECP), cuyo tratamiento se considera un desafío¹.

Los tratamientos convencionales, como lágrimas artificiales, suero autólogo y lentes de contacto terapéutico, se centran en proteger las capas más superficiales de la córnea y aportar condiciones favorables para facilitar su cicatrización^{1,2}. Sin embargo, frente a los DECP, a menudo fracasan.

Otros tratamientos menos estudiados, como los colirios de insulina, fibronectina o timosina tópica, actúan sobre los factores de crecimiento implicados en la cicatrización, y aunque su mecanismo de acción no está claro, parecen influir en la regulación de la diferenciación y crecimiento de las células epiteliales y queratocitos estromales¹.

La insulina, fármaco sistémico ampliamente conocido, es un péptido estrechamente relacionado con el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el cual está implicado en la cicatrización de heridas mediante la inducción de la migración y proliferación de las células epiteliales corneales^{1,3}. La presencia de receptores de insulina en la glándula lagrimal y en la superficie ocular⁴⁻⁶ hacen pensar que la insulina tópica puede ser un tratamiento relevante en los DECP refractarios⁷. El IGF-1, junto con la sustancia P, aumenta la tasa de curación del epitelio después de la queratoplastia fotorrefractiva en conejos⁸. Además, se demostró que la combinación de ambos acelera la cicatrización de heridas epiteliales corneales en animales diabéticos⁹.

El estudio de Zagon et al.², fue el primero en demostrar que la insulina tópica mejora la cicatrización de heridas corneales en animales diabéticos. En ratas diabéticas, la insulina tópica mejora la sensibilidad corneal y la cicatrización de heridas después de abrasiones corneales¹⁰. También, se ha demostrado que la insulina tópica ralentiza la pérdida de los nervios corneales del plexo subbasal¹¹ y previene la cicatrización tardía de las heridas del epitelio de la superficie ocular en ratones diabéticos².

Posteriormente, se extrapolaron los estudios a sujetos humanos diabéticos, reflejando también una mejora en la tasa de curación de los DECP sin efectos secundarios locales o sistémicos apreciables³. Bartlett et al.¹², observaron que la insulina formulada con solución salina hasta 100 UI/ml, no tenía toxicidad clínica para el ojo humano incluso tras varias dosis.

Para determinar las concentraciones de insulina tópica, se desarrolló un estudio donde se demuestra que la concentración más eficaz para curar el defecto epitelial corneal en pacientes diabéticos tras la vitrectomía fue de 0,5 UI/ml frente a otras superiores o placebo⁵. Sin embargo, en otros estudios se refleja como la insulina tópica 1 UI/ml 4 veces al día mejora la tasa de curación de los DECP en pacientes diabéticos después de la vitrectomía³.

A pesar de propuestas históricas sobre el uso de colirio de insulina¹³, es actualmente cuando dicha práctica clínica está re-

surgiendo. En la mayoría centros hospitalarios de España se formulan colirios de insulina 1 UI/ml pero algunos pacientes son refractarios a dicho tratamiento siendo la insulina tópica a mayor concentración una posible alternativa. Por ello, se crea la necesidad de la realización de estudios en los que se determine la estabilidad y seguridad de preparaciones a mayor concentración. Aunque actualmente se conoce la ausencia de toxicidad de colirio de insulina hasta 100 UI/ml¹², la reducida experiencia con dicho colirio crea la incertidumbre del intervalo de concentración que pueden llegar a requerir estos pacientes.

El objetivo del presente trabajo es determinar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de un colirio de insulina 10 UI/ml.

MÉTODOS

Material

Para la elaboración del colirio de insulina 10 UI/ml, siguiendo la experiencia en la elaboración del colirio de insulina 1 UI/ml, se empleó:

- Insulina humana soluble neutra (Actrapid® 100 UI/ml vial).
- Colirio de polietilenglicol y propilenglicol (Systane Ultra®).
- Cloruro sódico 0,9% 10 ml disolvente para uso parenteral.

Método de elaboración

Los colirios se prepararon en condiciones asépticas de trabajo, según la Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria¹⁴, en campanas de flujo laminar horizontal.

La elaboración se realizó en dos etapas. Inicialmente se diluyó Insulina Actrapid® 100 UI/ml en una proporción 1:4 con cloruro sódico al 0,9% mediante una homogeneización obteniendo una solución de 20 UI/ml. A continuación, se realizó una segunda dilución de la solución obtenida anteriormente en proporción 1:1 con el colirio Systane Ultra® para lograr una concentración final de 10 UI/ml.

Para finalizar, se realizó una filtración a través de un filtro de 5 micras y se envasó en frascos estériles de vidrio de tope de 10 ml de capacidad, en los que se dosificaron 5 ml de colirio de insulina 10 UI/ml.

Condiciones del estudio

Para el estudio de los colirios se elaboraron dos lotes (A y B) de dos muestras cada uno. La apertura de un colirio de cada lote se realizó el día de su elaboración (A1 y B1), manteniendo los otros cerrados hasta el día 15 (A2 y B2). Todos ellos se almacenaron refrigerados (2-8°C) durante todo el estudio.

Para determinar el plazo de validez del colirio se evaluó la concentración de insulina (UI/ml), pH, isotonicidad (mOsm/L) y ausencia de crecimiento microbiano, cambios en las características organolépticas, aspecto y limpidez.

Todos las determinaciones se realizaron los días 0, 7, 15 y 28 para los colirios A1 y B1 y los días 15 y 28 para A2 y B2. Dichas determinaciones se corresponden con el periodo de tiempo transcurrido desde abril 2021 hasta mayo 2021.

Esta metodología pretende simular la conservación de los colirios en el domicilio del paciente si se le dispensan desde el Servicio de Farmacia 2 envases de colirio de insulina para su posterior administración domiciliaria, manteniendo uno abierto y otro cerrado hasta que se precise.

Se consideró cambio significativo de concentración cuando el colirio sufría variaciones de $\pm 10\%$ con respecto a la concentración inicial, considerándose por tanto no válido. Respecto al pH y osmolaridad, los colirios fueron esta-

blecidos como no aptos cuando los valores obtenidos se encontraban fuera de los márgenes fisiológicos del ojo (pH=7,4-9,5 y osmolaridad 270-300 mOsm/L). Ante la ausencia de crecimiento bacteriano y fúngico o la ausencia de partículas o cambios de color mediante visualización directa, las muestras se consideraban adecuadas.

Estabilidad fisicoquímica

Determinación de la concentración de insulina

La determinación cuantitativa de insulina se realizó mediante la técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en el analizador Alinity i (Abbott®). Para ello, se recogieron 0,5 ml de muestra, sin ser necesaria su dilución previa.

El ensayo Alinity i utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, Y ponderado) para generar la calibración y obtener resultados. Respecto a la comprobación de la calibración, el sistema Alinity i cuenta para la determinación de la insulina con 6 puntos de calibración (A-F) desde 0 UI/ml a 30 UI/ml. En el momento del ensayo el ajuste estaba establecido en -0,52 UI/ml a 30,09 UI/ml. La sensibilidad analítica, definida como el límite inferior de detección, es $\leq 0,1$ UI/ml mientras que el intervalo analítico para dicho ensayo es de 0,1 UI/ml a 30 UI/ml.

En dicha técnica, los resultados se miden en unidades reactivas de luz (URL), existiendo una relación directamente proporcional entre la cantidad de insulina en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

Determinación de pH

El pH de la nueva formulación se determinó mediante el analizador Gem Premier 5000 (Werfen®). Se considera cómo adecuado el rango de pH entre pH=7,5-9,5 sin embargo el sistema de medición presenta un límite superior de detección de 7,92 por lo que todos valores superiores a dicho valor se expresan como $>7,92$. Con el fin de asegurar que dichos valores superiores a 7,92 se encuentran dentro del margen fisiológico del ojo se realizó una determinación visual complementaria a través de tiras reactivas graduadas (Merck®).

Determinación de osmolaridad

La osmolaridad se midió utilizando un osmómetro Advance 3300 (Tecil®) mediante la técnica de punto de fusión.

Estabilidad microbiológica

La estabilidad microbiológica de los colirios se determinó mediante pruebas de esterilidad, siguiendo las recomendaciones

de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)¹⁵. Se inoculó una alícuota de 1 ml en medios convencionales para bacterias aerobias (agar sangre, agar chocolate), un medio selectivo para aislamiento de bacilos gramnegativos (agar MacConkey), y un medio selectivo para estreptococos (CNA). Además se inoculó un medio líquido de enriquecimiento tioglicolato los días establecidos anteriormente. Las placas de agar sangre, agar chocolate y CNA se incubaron a 35-37°C en atmósfera enriquecida con un 5% de CO₂. El agar MacConkey y el caldo se incubaron a 35-37°C. Las placas y los medios líquidos se examinaron diariamente para detectar la presencia de microorganismos. La primera lectura de las placas se hizo a las 24 horas de incubación. Los medios líquidos se examinaron diariamente para ver si existía turbidez indicativa de crecimiento, y se realizó subcultivo del caldo a las 48 horas de incubación en los medios sólidos descritos previamente. El tiempo de incubación de las placas iniciales fue de 4 días, y el de los subcultivos de 48 horas.

Estudios descriptivos

El método utilizado fue la visualización directa de las características organolépticas, aspecto y limpidez, con el fin de asegurar la ausencia de partículas en suspensión o cambios de color.

RESULTADOS

Estabilidad fisicoquímica

Determinación de concentración de insulina

En la tabla 1 se recogen las concentraciones obtenidas mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. Desde el mismo día de elaboración se observaron concentraciones inferiores a las establecidas para la formulación.

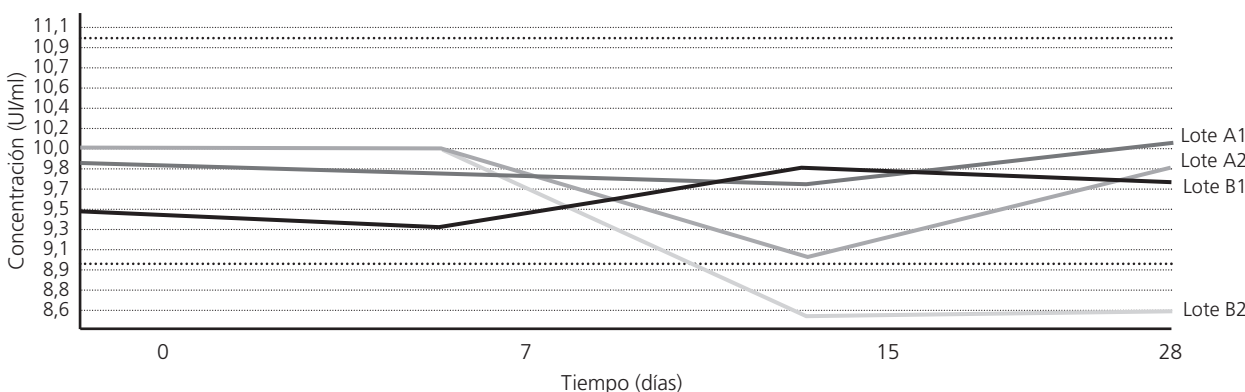
En los colirios cuya apertura se realizó en el día 0, A1 y B1, no se observaron cambios significativos al obtener variaciones máximas de 6,7% y del 2,8% respectivamente. Los valores de los colirios de insulina A2 y B2, abiertos el día 15, se encontraron dentro de los márgenes de variación establecidos, a excepción de los valores del lote B2 medidos en el día 15 y 28 (14,8% y 14,2%).

En la figura 1 se pueden observar las concentraciones de insulina de cada colirio, la variación de concentración de los 4 colirios respecto a la teórica y el porcentaje de concentración remanente de insulina respecto a la inicial (tiempo 0) a cada tiempo de muestreo.

Para la expresión de la variación de los colirios A2 y B2 se supone una concentración de 10 UI/ml hasta el momento de su apertura.

Tabla 1. Concentración y variación de concentración de insulina con el tiempo

	LOTE A						LOTE B					
	A1			A2			B1			B2		
Tiempo (días)	□ insulina (UI/ml)	Variación (%)	□ remanente (%)	□ insulina (UI/ml)	Variación (%)	□ remanente (%)	□ insulina (UI/ml)	Variación (%)	□ remanente (%)	□ insulina (UI/ml)	Variación (%)	□ remanente (%)
0	9,45	5,5	-	-	-	-	9,95	0,5	-	-	-	-
7	9,33	6,7	98,73	-	-	-	9,86	1,4	99,1	-	-	-
15	9,83	1,7	104,02	9,06	9,4	-	9,72	2,8	97,69	8,52	14,8	-
28	9,71	2,9	102,75	9,83	1,7	108,5	10,06	0,6	101,11	8,56	14,2	100,47

Figura 1. Representación de las concentraciones de insulina lo largo del tiempo

Determinación de osmolaridad

Los valores se mantuvieron estables, obteniendo un valor medio de $277,58 \pm 3,12$ mOsm/L, el cual se haya dentro del rango fisiológico del ojo. En la tabla 2 se puede observar la variación de la osmolaridad de los 4 colirios a lo largo de todo el estudio.

Determinación de pH

En la tabla 2 se reflejan los datos obtenidos de medidas de pH. Cinco valores superaron el límite superior del pHmetro por lo que fueron expresados como $>7,92$. Para confirmar que dichos valores no se encontraban fuera del rango establecido, se confirmaron por visualización directa mediante tiras reactivas (Merck®). Todos ellos se consideraron aptos, con un valor de pH aproximado a 8. A pesar de estas diferencias, el pH se mantuvo dentro de los márgenes fisiológicos para el ojo, con un valor medio $7,94 \pm 0,04$.

Estabilidad microbiológica

De acuerdo a las condiciones de almacenamiento establecidas, no se observó crecimiento microbiano en las muestras durante el tiempo del estudio.

Estudios descriptivos

No se apreciaron cambios de las características organolépticas, aspecto y limpidez al confirmar mediante visualización directa la ausencia de partículas o cambios de color durante el estudio.

DISCUSIÓN

La elaboración de fórmulas magistrales es una práctica frecuente cuya finalidad es cubrir vacíos terapéuticos y adaptar la administración de medicamentos disponibles en otras formas farmacéuticas, entre otros. Una vez establecida la composición cuali-cuantitativa de la preparación, surge la necesidad de realizar controles de estabilidad para garantizar una calidad y seguridad adecuada para la formulación.

La estabilidad de un medicamento se define como el tiempo durante el cual se conservan las propiedades físicas, químicas y microbiológicas adquiridas desde su fabricación dentro de unos límites específicos durante un periodo de conservación¹⁶. A raíz de dichos estudios se obtiene la información necesaria para establecer una recomendaciones de almacenamiento.

En estudios realizados previamente se ha demostrado la eficacia, efectividad y seguridad del colirio de insulina a diferentes concentraciones^{2,3,5,12}. Sin embargo, en la biblio-

grafía actual disponible, nos encontramos con la ausencia de estudios de estabilidad y cierta discrepancia acerca del tiempo de validez de estos colirios. En los estudios de Diaz-Valle et al.⁷ y Alvarado Fernandez et al.¹⁷, realizados con concentraciones 1 UI/ml, la estabilidad definida fue de 28 y 14 días respectivamente en refrigeración. La estabilidad determinada en otro estudio con colirio de insulina 0,5 UI/ml fue de 3 días¹⁸.

Dicha disparidad crea la necesidad de realizar un estudio específico de estabilidad fisicoquímica y microbiológica. En el presente trabajo, debido a las necesidades de los pacientes, se estudió el colirio de insulina 10 UI/ml. Esta concentración es 10 veces superior a las fórmulas más usadas actualmente en la práctica clínica diaria pero guarda un margen considerable con la concentración máxima sin toxicidad para el ojo¹², quedando otras opciones terapéuticas de mayor concentración estudiadas como 50 UI/ml¹⁹, si esta no fuera eficaz.

Se aplicó la matriz de riesgo de preparación de medicamentos estériles de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)¹⁴ obteniendo un nivel de riesgo bajo. El tiempo de conservación establecido según la matriz es de 14 días refrigerado (2-8°C), pero tras el análisis de los resultados del presente estudio, se determinó una estabilidad de 28 días, una vez abierto y en refrigeración.

Cabe destacar que desde el día de elaboración de los colirios de insulina 10 UI/ml se encontraron concentraciones inferiores a las establecidas, lo cual se asoció al proceso de elaboración. Además, durante el tiempo del estudio, se determinaron concentraciones variables según el día de apertura. Mientras que los colirios abiertos el día de su elaboración mantuvieron una variación de concentración dentro de los rangos establecidos como aptos, los colirios abiertos el día 15 desde su formulación sufrieron cambios significativos de concentración, sin poder determinar actualmente el motivo de ello. La ausencia, en el momento actual, de publicaciones similares disponibles impide la posibilidad de comparación.

Como limitaciones del trabajo cabe destacar el reducido tamaño muestral, tiempo de seguimiento y número de muestreos. En futuros estudios de estabilidad siguiendo la misma línea de investigación, éstos podrían aumentarse, siendo necesarios para validar y confirmar la replicabilidad de nuestros resultados y esclarecer las cuestiones que este trabajo no ha sido capaz de abarcar ya que excedían sus objetivos, como por ejemplo la degradación significativa de insulina en colirios que se mantienen cerrados desde su

Tabla 2. Valores de osmolaridad y pH de las muestras insulina 10 UI/ml según periodo y apertura

Tiempo (días)	LOTE A				LOTE B			
	A1		A2		B1		B2	
	Osmolaridad	pH	Osmolaridad	pH	Osmolaridad	pH	Osmolaridad	pH
0	275	7,92	-	-	274	7,92	-	-
7	279	> 7,92	-	-	271	>7,92	-	-
15	278	> 7,92	274	> 7,92	271	7,90	273	7,92
28	279	7,90	279	7,92	280	7,92	279	7,91

elaboración (A2 y B2) y la variabilidad de concentración en un mismo tiempo de muestreo. Si dicha degradación se confirmase resultaría de interés realizar estudios adicionales para determinar posibles factores que afecten a la estabilidad química como temperatura, envases o vehículos.

CONCLUSIONES

Este estudio no pretende evaluar la efectividad de un colirio de insulina 10 UI/ml pero si concluir que la atención farmacéutica en la elaboración y dispensación es segura, con el rigor metodológico que ha permitido establecer su estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 28 días manteniendo el frasco abierto desde el día de su elaboración según la formulación y condiciones del estudio descritas.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN, Ronquillo YC, Hoopes PC, et al. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. MEHDI. 2019;8(3):163-176.
- Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. Arch Ophthalmol. 2007;25(8):1082-8.
- Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. Med J Malaysia. 2013;68(3):208-16.
- Cruz-Cazarim ELC, Cazarim MS, Ogunjimi AT, Petrilli R, Rocha EM, Lopez RFV. Prospective insulin-based ophthalmic delivery systems for the treatment of dry eye syndrome and corneal injuries. Eur J Pharm Biopharm. 2019;140:1-10.
- Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2017;6(5):418-424.
- Titone R, Zhu M, & Robertson, D.M. Insulin mediates de novo nuclear accumulation of the IGF-1/insulin Hybrid Receptor in corneal epithelial cells. Sci Rep. 2018;8(1):4378.
- Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-García V, Peña-Urbina P, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. Eur J Ophthalmol. 2021;31(5):2280-6.

- Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, et al. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. Cornea. 2017;36(11):1426-8.
- Nakamura M, Kawahara M, Morishige N, Chikama T, Nakata K, Nishida I. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the combination of a substance P-derived peptide (FGLM-NH2) and insulin-like growth factor-1. Diabetologia. 2003;46(6):839-42.
- Ghiasi Z, Gray T, Tran P, Dubielzig R, Murphy C, McCartney DL, et al. The Effect of Topical Substance-P Plus Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) on Epithelial Healing After Photorefractive Keratectomy in Rabbits. Transl Vis Sci Technol. 2018;7(1):12.
- Chen DK, Frizzi KE, Guernsey LS, Ladit K, Mizisin AP, Calcutt NA. Repeated monitoring of corneal nerves by confocal microscopy as an index of peripheral neuropathy in type-1 diabetic rodents and the effects of topical insulin. J Peripher Nerv Syst. 2013;18(4):306-15.
- Bartlett JD, Turner-Hensen A, Atchison JA, Woolley TW, Pillion DJ. Insulin Administration to the Eyes of Normoglycemic Human Volunteers. J Ocul Pharmacol Th. 2009;10(4): 683-90.
- Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 1945;29(7):361-3.
- Casas ME. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo e Igualdad; 2014.
- García-Lechuz Moya JM, Gonzalez Lopez JJ, Orta Mira N, Sanchez Romero MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2017.
- Chihuan K. Farmacopea de los Estados Unidos de America. Rockville: USP 37; 2014.
- Alvarado Fernandez M, Montero Pérez O, García Giménez I, Peláez Bejarano A, Robustillo Cortés MA. Compounding an eye drop formulation of topical insulin for corneal defects refractory to previous treatment: experience in real clinical practice. Eur J Hosp Pharm. 2021;28(1):A20.
- Quiroz-Mendoza JL, García Roa M, Romero Morales V, Valera Cornejo D, Vázquez Membrillo M, Ramírez Neria P, et al. Ensayo clínico de insulina tópica y hialuronato sódico en el tratamiento del defecto epitelial producido por el desbridamiento corneal transquirúrgico durante la vitrectomía vía pars plana en diabéticos. Rev. Mex. Oftalmol. 2021;95(2):63-70.
- Serrano-Gimenez R, Contreras-Macias E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulina tópica en el tratamiento de ulcera corneal refractaria en un paciente no diabético: a proposito de un caso. Farm Hosp. 2020;44(6):297-9.



Tocilizumab en el tratamiento de la esclerosis sistémica difusa. A propósito de un caso

SÁEZ-TORRES DE VICENTE M, APOLO CARVAJAL FE

Servicio de Farmacia. Hospital de Zafra. Badajoz (España)

Fecha de recepción: 23/02/2022 - Fecha de aceptación: 21/03/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100015>

RESUMEN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por el desarrollo de alteraciones vasculares e inmunológicas, junto a una síntesis excesiva de colágeno en la matriz extracelular, que ocasiona una vasculopatía obliterante y fibrosis cutánea y visceral¹. Los tratamientos disponibles tienen una efectividad limitada,

entre los que se encuentran en primera línea fármacos inmunosupresores³. Recientemente se ha propuesto el tratamiento off-label con tocilizumab, anticuerpo monoclonal que inhibe la interleucina 6 (IL-6). Se describe el caso de una paciente con ES en tratamiento con tocilizumab, que aporta información sobre la efectividad y seguridad de tocilizumab en ES.

Palabras clave: **Esclerosis sistémica, tocilizumab, IL-6.**

Tocilizumab in the treatment of diffuse systemic sclerosis. Report of clinical case

SUMMARY

Systemic sclerosis (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by the development of vascular and immunological alterations, together with an ex-

cessive synthesis of collagen in the extracellular matrix, which causes obliterative vasculopathy and cutaneous and visceral fibrosis. The available treatments have limited effectiveness, among which immu-

nosuppressive drugs are the first line³. Off-label treatment with tocilizumab, a monoclonal antibody that inhibits interleukin 6 (IL-6), has recently been proposed. The case of a patient with SS undergoing treatment with tocilizumab is described, providing information on the effectiveness and safety of tocilizumab in SS.

Key words: **Systemic sclerosis, tocilizumab, IL-6.**

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune sistémica compleja, caracterizada por vasculopatía de pequeño vaso y cambios fibróticos en la piel y órganos viscerales. Se pueden distinguir dos tipos según la extensión del área de la piel esclerosada. Compromiso sistémico de la piel se conoce como ES cutánea difusa, y esclerosis limitada a los dedos, manos y antebrazos se conoce como ES cutánea limitada. Los síntomas clínicos de ES incluyen daño vascular, inflamación y fibrosis. No se ha identificado su etiología, pero muchas citoquinas como la interleucina (IL)-6 parecen estar implicadas².

La ES es una enfermedad rara, con una prevalencia variable (entre 30 y 500 casos por cada millón de habitantes) en diferentes países, siendo más frecuente en Estados Unidos, Canadá, Australia y los países del sur de Europa, y menos habitual en Japón y los países del norte de Europa.

En concreto, en España se estima una prevalencia de 277 casos de esclerosis sistémica por millón de habitantes⁴.

La etapa temprana de la enfermedad es precedida por el fenómeno de Raynaud. Los cambios en la piel comienzan con edema que es seguido por el engrosamiento de la piel que conduce a la esclerodactilia. Las úlceras digitales son características comunes que se observan en pacientes y son el resultado de la isquemia debido a la vasculopatía⁵.

Las afecciones que suelen determinar el uso de inmunosupresores son las manifestaciones cutáneas, con la finalidad de evitar o enlentecer la progresión de la rigidez cutánea y las manifestaciones intersticiales pulmonares, con el fin de enlentecer el deterioro de la función pulmonar. El compromiso respiratorio intersticial, la hipertensión arterial pulmonar y el daño cardiovascular se asocian con aumento de la mortalidad en esta enfermedad³.

El tratamiento de las manifestaciones cutáneas en la ES difiere de acuerdo con el síntoma que predomine, pasando desde la esclerosis cutánea establecida hasta la calcinosis cutis, así como el prurito y las telangiectasias. Ningún tratamiento ha demostrado ser curativo y se plantea que el posible beneficio depende del tiempo de inicio de los síntomas y de cuán precoz se realice la introducción de los fármacos. Las alternativas terapéuticas clásicas y también de primera línea para el compromiso cutáneo, son metotrexato, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida para los casos refractarios⁶.

El tratamiento de la ES ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Se ha intentado abordar el componente inflamatorio, el fibrótico y el vascular. En relación con el primero, se han ensayado inmunosupresores de síntesis química como los mencionados y terapias biológicas como tocilizumab.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 44 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de ES tipo difusa, de afectación predominantemente cutánea, con Raynaud severo. Sin afectación pulmonar intersticial ni datos de hipertensión pulmonar. Enfermedad de 5 años de evolución con progresión rápida de la afectación cutánea con esclerosis generalizada en tronco, cara y extremidades, con esclerodactilia muy severa, que conlleva a dedos en garra en ambas manos. La paciente presentaba además dolor secundario a esta retracción cutánea, por lo que estaba en tratamiento con mórnicos y con mala calidad de vida. Estuvo en tratamiento con metotrexato, con el que presentó importante intolerancia digestiva (vómitos), por lo que desde el servicio de Reumatología solicitaron el uso de micofenolato de mofetilo (off label) que tampoco toleró, la paciente presentó malestar general e importante astenia que se resolvieron al suspenderlo.

Con todos estos datos solicitan el uso de tocilizumab subcutáneo a dosis de 162 mg semanal, que desde la Comisión off label se acepta. La paciente realiza el estudio prebiológico y comienza con el tratamiento. Actualmente lleva ocho meses en tratamiento con tocilizumab, a la dosis anteriormente descrita, con muy buena tolerancia y respuesta, ya que la paciente se encuentra mejor y desde entonces no ha vuelto a presentar artritis en codo ni otras extremidades, mejorando también el dolor y la inflamación en rodillas, así como su calidad de vida.

DISCUSIÓN

La patogenia de la ES es compleja y no completamente conocida, aunque hay evidencia del papel de los linfocitos T y B en la producción de citocinas profibróticas y en la activación de los fibroblastos. Una de las citocinas implicada en la patogenia de la ES es la interleucina 6 (IL-6), que se en-

cuentra en concentraciones elevadas en la piel y el suero de pacientes con ES, lo que a su vez se correlaciona con la gravedad de la enfermedad¹.

Sato *et al.* analizó trece citocinas y quimiocinas en sueros de pacientes con ES y descubrió que los niveles de IL-6 se correlacionaban con puntajes de piel de Rodnan modificados que representan el grado de compromiso de la piel⁵.

Son escasos los estudios que evalúan el uso de tocilizumab en ES, solo se ha reportado un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II, un estudio observacional y diversos casos clínicos.

El ensayo clínico FaSScinate, fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, sugiere que el tratamiento con tocilizumab se asocia con beneficios para la fibrosis de la piel, aunque no consiguió significación estadística. El estudio observacional del EUSTAR y varios casos clínicos apoyan un posible beneficio del tocilizumab en el tratamiento de la induración cutánea, y podría ser efectivo en el tratamiento de la artritis inflamatoria asociada a la ES¹.

Este caso aporta mayor evidencia sobre el beneficio del uso de tocilizumab en ES, ya que la paciente presentó una clara mejoría, principalmente de la artritis inflamatoria, y con muy buena tolerancia, ya que no ha presentado efectos adversos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Codina A, et al. Utilización de tocilizumab en la esclerosis sistémica breve revisión de la literatura. Rev Clin Esp. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.011>.
2. Bobeica C, Niculet E, Tatu AL, Craescu M, Vata D, Statescu L, Iancu AV, Musat CL, Draganescu ML, Onisor C, Lungu M, Fotea S, Nechita A, Stefanescu BI, Gheuca-Solovastru L. Old and new therapeutic strategies in systemic sclerosis (Review). Exp Ther Med. 2022 Feb;23(2):134. doi: 10.3892/etm.2021.11057. Epub 2021 Dec 13. PMID: 35069815; PMCID: PMC8756424.
3. Graña Diego, Bérez Adriana, Carlomagno Adriana, Silveira Gonzalo, Rebella Martín, Danza Alvaro. Inmunosupresores en la Esclerosis Sistémica. Uso y respuestaterapéutica. Rev Urug Med Int. [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 17] 6(3):2230. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S239367972021000300022&lng=es. Epub 01Dic2021. <http://dx.doi.org/10.26445/06.03.2>.
4. Sociedad Española de Reumatología. La supervivencia de los pacientes con esclerodermia ha mejorado en la última década. <https://www.ser.es/la-supervivencia-de-los-pacientes-con-esclerodermia-ha-mejorado-en-la-ultima-decada/>.
5. Shima, Y. Cytokines Involved in the Pathogenesis of SSc and Problems in the Development of Anti-Cytokine Therapy Cells. 2021, 10,1104. <https://doi.org/10.3390/cells10051104>.
6. Zhu JL, Black SM, Chen HW and Jacobe HT. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. Faculty Reviews 2021 10:(43) <https://doi.org/10.12703/r/10-43>.



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

Seguridad y eficacia de blinatumomab en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda B en recaída/refractaria: a propósito de un caso

CAZORLA PODEROSO L¹, MERCHANT ANDREU M¹, HERNÁNDEZ MATA CF², AULÉS LEONARDO A²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España)

Fecha de recepción: 22/03/2022 - Fecha de aceptación: 13/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100016>

RESUMEN

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico que está indicado en monoterapia en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda B refractaria o en recaída con cromosoma filadelfia negativo como terapia puente al trasplante y se asocia a remisiones a largo plazo.

Se presenta el caso de una paciente de 40 años diagnosticada de esta enfermedad, que respondió al tratamiento con blinatumomab y posteriormente fue trasplantada en condiciones óptimas, a pesar de no haber recibido los dos ciclos de tratamiento a dosis plenas por motivos de toxicidad pancreática y gastrointestinal.

Palabras clave: **Leucemia linfoblástica aguda B refractaria, cromosoma filadelfia negativo, blinatumomab, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.**

Safety and efficacy of blinatumomab in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia B: a case report

SUMMARY

Blinatumomab is a bispecific antibody that is indicated as monotherapy in adult patients with refractory or relap-

sed Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia B as bridge therapy to transplantation and is associated with long-term remissions.

We present the case of a 40-year-old patient diagnosed with this disease, who responded to treatment with blinatumomab and was subsequently transplanted under optimal conditions, despite not having received the two cycles of full-dose treatment due to pancreatic and gastrointestinal toxicity.

Key words: **Refractory B acute lymphoblastic leukemia, philadelphia chromosome negative, blinatumomab, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda B refractaria o en recaída (LLA-RR) con cromosoma filadelfia negativo, en adultos, tiene una tasa de remisión completa del 20-45% y una mediana de supervivencia global de 3-9 meses¹⁻². El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-THP) es la única opción potencialmente curativa. La tasa de recaída post-trasplante tiene una estrecha relación con la repuesta pre-trasplante, donde la enfermedad mínima residual (EMR) negativa (menos de 0,01% de blastos en médula ósea) confiere el mejor pronóstico²⁻⁴.

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico para CD19 y CD3 diseñado para unir células T previamente no estimu-

ladas con células B malignas e inducir su lisis³. Está indicado en pacientes adultos con LLA-RR con cromosoma filadelfia negativo, y se ha asociado con remisiones a largo plazo^{2,4-6}. Se recomienda la monitorización estrecha de sus efectos adversos, siendo los más frecuentes el síndrome de liberación de citoquinas y los eventos a nivel del sistema nervioso central⁶. En octubre de 2016 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios notificó una alerta sanitaria sobre la aparición de casos de pancreatitis, mortales o potencialmente mortales, en pacientes tratados con blinatumomab^{7,8}, hasta febrero de 2021, se habían registrado en la base EudraVigilance 3 casos de pancreatitis aguda y 7 de pancreatitis sin especificar⁹.

DESCRIPCIÓN CASO CLÍNICO

Se describe el caso de una mujer de 40 años, sin antecedentes clínicos relevantes, que fue diagnosticada de LLA WT1+ en septiembre de 2016. La paciente recibió tratamiento quimioterápico según PETHEMA-LAL-AR/2011 con buena tolerancia y respuesta clínica.

En la reevaluación medular de control tras un año de haber finalizado el tratamiento de mantenimiento, marzo de 2020, se objetivó recaída tardía al documentarse EMR positiva (0,01% de blastos en médula ósea) mediante citometría de flujo, no así por biología molecular al presentar WT1 negativo. Ante este hallazgo la paciente fue considerada y aceptada como candidata para alo-TPH haploidéntico de su madre. Se recomendó tratamiento pretrasplante con blinatumomab, con la intención de reducir la carga tumoral y obtener un resultado de EMR negativa. La administración del fármaco es mediante perfusión continua y se recomienda la hospitalización del paciente para su estrecha monitorización y manejo de posibles complicaciones. Según ficha técnica, la posología de blinatumomab para esta indicación es de dos ciclos de 28 días cada uno, separados por un periodo de 14 días sin tratamiento⁷.

La paciente fue ingresada en nuestro hospital para la administración de blinatumomab presentando al ingreso buen estado general, sin anomalías en el hemograma (hemoglobina 13,9 g/dL, leucocitos 10.000/mm³ (63,4% neutrófilos) y plaquetas 299.000/mm³), y asintomática. La perfusión se inició a dosis de 9 µg/día, con periodo de escalada, según ficha técnica⁵. A los nueve días de iniciar el tratamiento, con dosis de 28 µg/día, se detuvo la infusión ante sospecha de pancreatitis aguda por elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa: 214 U/L; lipasa: 477 U/L) y dolor epigástrico intenso. A las 48h, tras recuperar valores normales, se reanudó la perfusión a la dosis de inicio según las recomendaciones descritas en ficha técnica. El día 19 del ciclo se volvió a suspender la infusión por dolor abdominal pero esta vez sin alteraciones en las enzimas pancreáticas. Catorce horas después se reinició el tratamiento a dosis de 9 µg/día

y finalmente, se completó el tratamiento sin incidencias. La dosis acumulada de este primer ciclo fue de 399 µg, suponiendo tan solo el 61,3% de la dosis prevista. Las dos reacciones adversas fueron notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. El segundo ciclo se inició a los 14 días de finalizar el primero, según la dosis de ficha técnica. Este ciclo fue muy bien tolerado por la paciente sin presentar ninguna complicación o toxicidad (figura 1).

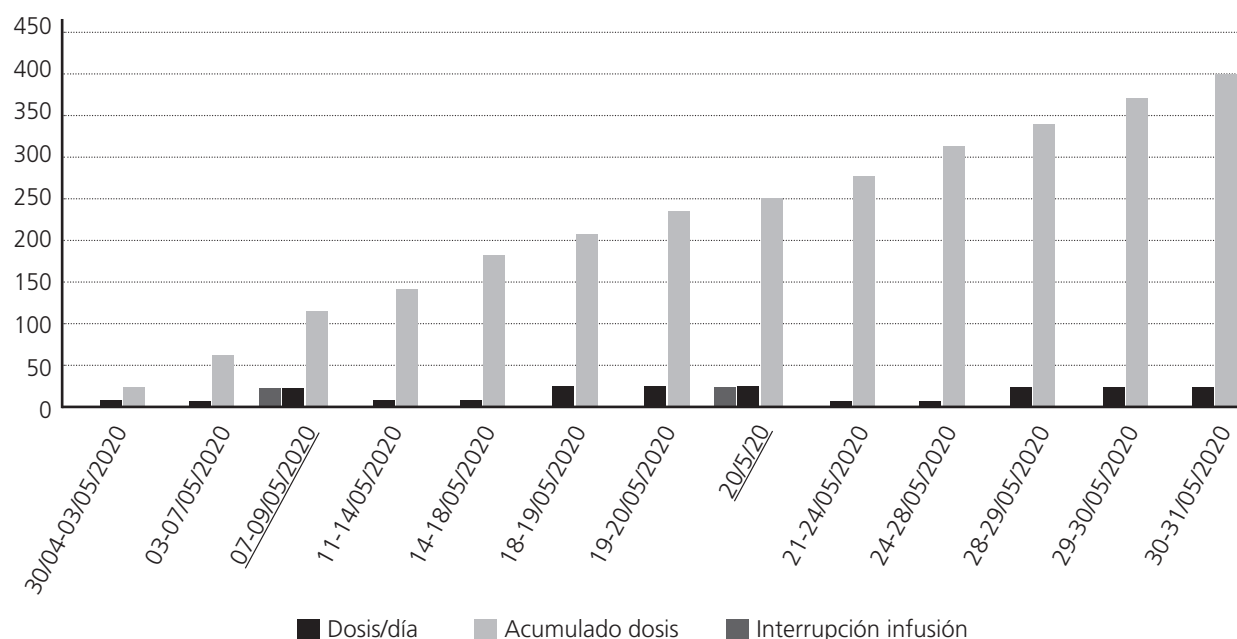
Al finalizar los dos ciclos se realizó el estudio medular pre-trasplante confirmándose EMR negativa (0,006% de blastos en médula ósea), a pesar de no haber recibido a dosis plenas el primer ciclo de tratamiento. El 24 de julio 2020 se realizó alo-TPH, en condiciones óptimas, sin complicaciones relevantes. En la última reevaluación de control, a los dieciséis meses del alo-TPH, la paciente se mantiene en respuesta completa con EMR negativa y quimerismo completo.

DISCUSIÓN

Blinatumomab ha demostrado ser efectivo como terapia puente para el alo-TPH en pacientes con LLA-RR. En dos ensayos clínicos fase 2 se evidenció remisión completa en el 36% y el 33% de los pacientes con LLA-RR tratados con blinatumomab, siendo sometidos a alo-TPH el 44% y el 33% de los respondedores, respectivamente^{6,10}. En un estudio fase 3 multicéntrico se demostró que los pacientes con esta patología tratados con blinatumomab tenían mayor supervivencia global en comparación con la quimioterapia convencional (7,7 vs 4 meses). Las tasas de remisión también fueron mayores blinatumomab, ya que en este grupo el 34% de los pacientes alcanzaron remisión completa respecto al 16% del grupo tratado con quimioterapia⁵.

La literatura publicada sobre la aparición de pancreatitis en pacientes tratados con blinatumomab es escasa, pero sí está muy descrita la toxicidad neurológica. En el ensayo fase 3 anteriormente mencionado un paciente (n=267; 0,4%)

Figura 1. Dosis administradas durante el primer ciclo de tratamiento con blinatumomab



desarrolló pancreatitis aguda tras recibir blinatumomab⁵. Además, no hay casos publicados post-comercialización de pancreatitis después de la exposición a este fármaco.

Con el presente caso se ha querido mostrar que blinatumomab es efectivo como terapia puente al alo-TPH en una paciente con LLA-RR en la que, por motivos de toxicidad pancreática y gastrointestinal, no se pudieron administrar los dos ciclos de tratamiento a dosis plenas, según ficha técnica. En la bibliografía revisada no se encontró referencia a resultados de eficacia en pacientes en los que hubiera que reducir tanto la dosis. La paciente consiguió llegar al trasplante en condiciones óptimas, con EMR negativa, y éste fue exitoso. Aun así, son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral para garantizar la efectividad y seguridad de blinatumomab a largo plazo.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. 2016;91(11):1645-66.
2. Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Ther Adv Hematol. 2016;7(3):142-56.
3. Wolach O, Stone RM. Blinatumomab for the treatment of Philadelphia chromosome-negative, precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4262-9.
4. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018;131(14):1522-31.
5. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-47.
6. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(1):57-66.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios ▼BLINCYTO ® (blinatumomab): Riesgo de Pancreatitis; 2016 [consultado 21 de junio 2021]. Disponible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC-blicyto-28102016.pdf>.
8. Vakharia P, Nardone B, Budris W, Hoshizaki K, Frankfurt O, West DP. Blinatumomab and pancreatitis: an analysis of FAERS, EudraVigilance, and a large urban U.S. patient population data. Leuk Lymphoma. 2018;59(7):1759-61.
9. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EudraVigilance European database of suspected drug reaction reports. Available from: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>.
10. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1795-1802.



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



Su mundo le espera

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

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

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

CSL Vifor



El papel de anakinra en la fiebre mediterránea familiar

TEJEDOR TEJADA E¹, ANGERRI NADAL M²

1 UGC Farmacia

2 UGC Medicina Interna

Hospital Universitario Doctor Josep Trueta. Gerona (España)

Fecha de recepción: 21/03/2022 - Fecha de aceptación: 13/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100017>

RESUMEN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de las fiebres periódicas hereditarias, se caracteriza por presentar episodios febriles recurrentes y autolimitados con poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas. Es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva y afecta principalmente

a descendientes de poblaciones mediterráneas. El tratamiento contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos, así como evitar la aparición de amiloidosis secundaria. El fármaco de elección es, de manera clásica, es la colchicina. Aunque hoy día también se dispone de fármacos inhibidores de la interleucina 1.

Palabras clave: **Fiebre mediterránea familiar, anakinra, pirina, autoinmune.**

The role of anakinra in familial mediterranean fever

SUMMARY

Familial Mediterranean fever (FMF) belongs to the group of hereditary periodic fevers, characterised by recurrent and self-

limited febrile episodes with polyserositis, synovitis and skin manifestations. It is a hereditary disease transmitted in an autosomal recessive manner and mainly

affects descendants of Mediterranean populations. Treatment has several goals: symptomatic relief, prevention and treatment of acute attacks, and avoidance of secondary amyloidosis. The drug of choice is classically colchicine. However, interleukin-1 inhibitors are now also available.

Key words: **Familial Mediterranean fever, anakinra, pyrin, autoimmune.**

INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente, afecta a unos 150.000 individuos en todo el mundo, mayoritariamente situados a la cuenca mediterránea. La FMF está causada por mutaciones al gen MEFV, que codifica por la proteína pirina. La enfermedad se manifiesta con un cuadro clínico típico, formado principalmente por ataques dolorosos y febriles de serositis, que incluye peritonitis, pleuritis y artritis y está producida por la sobreproducción de interleucina-1b (IL-1b) a la FMF asociada a la vía del inflammasoma. Su complicación más grave es la aparición de amiloidosis, que afecta principalmente al riñón, y es causa de síndrome nefrótico y de insuficiencia renal. Para su diagnóstico no hay ninguna prueba específica sino que se basa en criterios clínicos (mayores, menores o de apoyo) y, a veces, en la respuesta a la administración de colchicina y estudio genético¹.

El tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos y evitar la aparición de amiloidosis secundaria. Actualmente la colchicina constituye el tratamiento de elección de la FMF, tanto en la prevención

de los ataques como en el desarrollo de amiloidosis secundaria. Las dosis terapéuticas oscilan de 1 a 3 mg/día en adultos, normalmente ajustada a unos 0,03 mg/kg/día². En situaciones en las cuales los ataques se presentan con síntomas inflamatorios de mayor intensidad, como serositis y mialgias, se suele adicionar al tratamiento antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides para ayudar en el control clínico. Se ha notificado entre 5-10% de los pacientes una resistencia o intolerancia real a la colchicina, en estos casos se recomienda la utilización de fármacos biológicos anti-IL-1, como son anakinra o canakinumab

Anakinra es una versión recombinante del antagonista del receptor IL-1. Una revisión sistemática de los inhibidores de la IL-1 para la FMF incluyó 64 pacientes de revisión de casos o series tratadas con anakinra, encontraron una respuesta completa en el tratamiento en el 77% de los pacientes. Se observó una disminución de la frecuencia de ataques y de la inflamación en un 19% de pacientes adicionales. Tres pacientes no tuvieron ninguna respuesta clínica a anakinra². El único ensayo aleatorizado para evaluar el uso de anakinra en pacientes con FMF resistentes a la colchicina (crFMF) incluyó 24 pacientes de un solo centro que recibieron inyecciones diarias de anakinra

o placebo y fueron seguidos durante cuatro meses. Los pacientes del grupo anakinra tuvieron significativamente menos ataques en el mes y experimentaron una mejora significativa en la calidad de vida. No se observaron acontecimientos adversos graves con anakinra. La reacción al lugar de inyección local fue el acontecimiento adverso más común³. Los beneficios del anakinra han sido apoyados por estudios observacionales posteriores más grandes^{4,5}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años hombre, alérgico al ácido acetil salicílico y metamizol, que en agosto 2020 inicia episodios de dolores torácicos atípicos que coinciden con febrícula y sensación de disnea, con una duración de 10-12 días aproximadamente y de carácter autolimitado. Entre episodio y episodio refiere que persiste sensación asténica. Aproximadamente unos 7 episodios hasta el ingreso abril 2021.

El paciente ingresa en el Hospital en abril 2021 por la clínica de serositis (confirmado por TAC toracoabdominal): embalse pericárdico, moderado a nivel pleural, leve peritoneal a nivel de pelvis y perivesicular. Resto sin alteraciones. En la analítica de sangre, los marcadores inflamatorios están elevados (PCR 254, DDimero 5850), discreta alteración hepática (ALT 86, GGT 165), sin elevación de Troponina (19) y los anticuerpos antinucleares (ANAs) presentan un resultado 1/160 patrón moteado, resta estudio autoinmunidad negativo. Se decide iniciar tratamiento farmacológico colchicina + prednisona 1 mg/kg/día, con buena respuesta clínica. Unos meses más tarde, se realiza un ecocardiograma de control en el cual se puede observar desaparición del embalse a nivel pericárdico. En los controles posteriores, no se aprecian los derrames iniciales y negativización de los ANAs, por lo que se considera resolución completa.

En agosto del 2021 reingresa en el Hospital con clínica de pleuropericarditis, sin líquido abdominal por ecografía. Este hecho coincide con la finalización del tratamiento con prednisona. Al ingreso inicia nuevamente los corticoides 1 mg/kg/día, y se decide complementar el tratamiento con AINE COX2. Se realiza una analítica sanguínea donde se puede apreciar elevación de los reactantes de fase aguda. Los tratamientos iniciados logran una buena respuesta y tolerancia por lo que el paciente recibe el alta hospitalaria.

Durante los siguientes meses consulta el servicio de urgencias en diversas ocasiones por malestar general, taquicardia sinusal y febrícula. Por lo que se decide realizar estudio genético de fiebre mediterránea familiar con resultado positivo para la mutación R202Q del gen MEFV, junto con la clínica es sugestivo de FMF.

En noviembre 2021, tras una intervención quirúrgica presenta de nuevo un brote por empeoramiento clínico: ashenia intensa y dolor centrotorácico de características pleuríticas. Por decisión propia del paciente, decidió aumentar la prednisona a dosis de 10 mg y posteriormente a 20 mg para controlar de los síntomas.

Debido al gran número de brotes clínicos por FMF que presenta el paciente al disminuir la dosis de corticoides, en diciembre 2021 se aprueba en el Comité de Medicamentos Especiales la utilización de anakinra 100 mg cada 24 horas, como uso fuera de indicación.

Tras cuatro meses de tratamiento, el inhibidor de IL-1 parece responder de manera eficiente, con una mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos de actividad biológica. A nivel de seguridad, el paciente afirma una buena tolerancia a la medicación con la salvedad de cierta irritación en el lugar de la inyección.

COMENTARIOS

El tratamiento farmacológico de la FMF se explica por el protagonismo en esta enfermedad de la pirina, proteína codificada por el gen MEFV. Su función se ha relacionado con la regulación de la respuesta inflamatoria y la desactivación de la respuesta inmunitaria. En condiciones normales la pirina interactúa con una proteína pivote (ASC, proteína asociada a apoptosis) impidiendo el procesamiento de IL-1 β . En la FMF, la pirina anormal no se acopla a la ASC e induce una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, como la IL-1. El papel de la anakinra es neutralizar la actividad biológica de la interleucina-1 α (IL-1 α) e interleucina-1 β . Su utilización en pacientes con FMF se tolera bien en la mayoría de los pacientes y ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura^{6,7}, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones en el punto de inyección. En el caso de nuestra paciente se solicitó su uso para el tratamiento de la FMF, como fármaco fuera de indicación, resultando ser un fármaco eficaz para el tratamiento de esta patología.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolás Sánchez J, Aróstegui Gorospe JJ, Encinas Piñol A, Sarrat-Nuevo RM. Fiebre Mediterránea Familiar. Med Clin (Barc). 2010;134: 660-3.
2. Van der Hilst JCh, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics. 2016;10:75. Epub 2016 Apr 4.
3. Ben-Zvi I, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):854.
4. Ugurlu S, et al. Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. Rheumatology (Oxford). 2021;60(5):2327.
5. Marko L, et al. Anakinra for colchicine refractory familial Mediterranean fever: a cohort of 44 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60(6):2878.
6. Fernandez García MI, Albornoz López R, Cuevas Asensio I. Anakinra en la fiebre mediterránea familiar. Med Clin (Barc). 2009;132:237-40.
7. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. Ann Intern Med. 2007;146:825-6.



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

Aplasia medular asociada a osimertinib: a propósito de un caso

MIR CROS M, RIUS PERERA J, GILBERT SOTOCA M, MANGUES BAFALLUY I

Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Servicio de Farmacia. Lleida (España)

Fecha de recepción: 29/03/2022 - Fecha de aceptación: 18/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100018>

RESUMEN

Osimertinib es un inhibidor de tirosina quinasa (ITK) de tercera generación aprobado para el cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación del EGFR. La prevalencia de efectos adversos hematológicos graves asociados a este fármaco es infrecuente según ficha técnica.

Se describe el caso de una mujer de 69 años diagnosticada de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado en tratamiento con osimertinib en primera línea con aparición de trombocitopenia severa que requirió de ingresos hospitalarios, transfusiones de sangre y plaquetas y de tratamiento con eltrombopag sin conseguir resultados favorables para la paciente.

Palabras clave: **Osimertinib, eltrombopag, trombocitopenia, cáncer de pulmón no microcítico, aplasia medular.**

Bone marrow aplasia associated with osimertinib: a case report

SUMMARY

Osimertinib is a third generation, tyrosine kinase inhibitor (TKI) approved for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR mu-

tation. The prevalence of serious haematological adverse events associated with osimertinib is uncommon according to the summary of product characteristics.

The case of study describes a 69-year-old woman diagnosed with locally advanced non-small cell lung cancer treated with osimertinib, with onset of severe thrombocytopenia that required hospital admissions, blood and platelet transfusions, and treatment with eltrombopag, without achieving favourable results.

Key words: **Osimertinib, eltrombopag, thrombocytopenia, non-small cell lung cancer, bone marrow aplasia.**

INTRODUCCIÓN

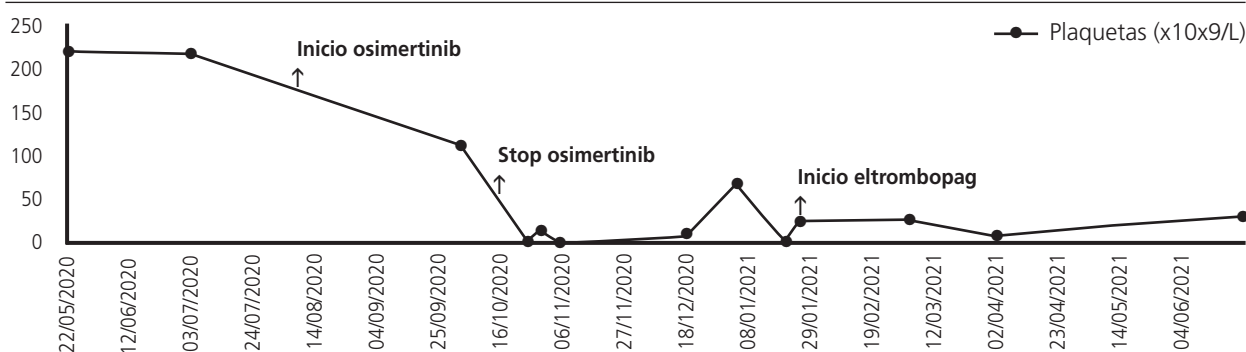
El cáncer de pulmón es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en España y se considera la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹. Podemos distinguir dos grandes tipos de tumor, siendo más prevalente el cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPNM), representando un 80-85% de los pacientes².

Para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico es importante determinar biomarcadores específicos: mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ALK y ROS1, así como la expresión de PD-L1, para poder conseguir una terapia más individualizada. Dentro de las mutaciones con terapia dirigida aprobada, la más prevalente con un 17% de los CPNM avanzados es la del EGFR, seguida de la de ALK con un 3% y de ROS1 con un 1% de los pacientes. Dentro de los inhibidores del EGFR, osimertinib es el inhibidor de tercera generación indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones del EGFR³.

Los efectos adversos más comúnmente descritos en ficha técnica del osimertinib son alteraciones gastrointestinales (49%), trastornos de la piel relacionados con erupciones (47%) o piel seca (33%) y alteraciones hematológicas que implican la disminución del recuento de plaquetas (54%), de leucocitos (68%) y de neutrófilos (35%), aunque grado 3-4 según los criterios CTCAE versión 5,0⁴, la frecuencia disminuye considerablemente (1,6%, 1,5% y 4,1% respectivamente)³.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años, con antecedentes de lupus cutáneo en remisión y fibrilación auricular en tratamiento domiciliario con ácido acetilsalicílico y bisoprolol. En agosto de 2019, con ECOG 0, es diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón T4N3M0 no reseccable con expresión de PD-L1 del 4%, ALK negativo y EGFR mutado (Ex19Del). Realiza tratamiento de quimio-radioterapia para cáncer de pulmón no microcítico avanzado inoperable/irreseccable según las guías (ICO-ICS praxi pulmón pendiente publicación). Tras 4 ciclos de cisplatino-ivi-

Figura 1. Nivel de plaquetas desde el inicio de tratamiento con osimertinib

norelbina intravenosos cada 21 días inicia radioterapia secuencial consiguiendo respuesta parcial tras una dosis de 20 Gy. La paciente es candidata a recibir durvalumab intravenoso, anticuerpo anti-PDL1, de mantenimiento durante 12 meses (estudio PACIFIC)⁵. A los 10 meses se observa progresión de la enfermedad con una lesión hipermetabólica en hilio pulmonar izquierdo, por lo que se inicia tratamiento de primera línea con osimertinib 80 mg/día vía oral. El Servicio de Farmacia efectúa tres dispensaciones a la paciente en las que realiza conciliación del tratamiento domiciliario, información sobre su tratamiento, estudio de interacciones, seguimiento de adherencia, seguimiento de toxicidades y los cuestionarios de calidad de vida reportados por la paciente: Morisky-Green, EQ-5D-3L, EORTC QLQ-LC13, BriefPQ y SATMED-Q.

A los dos meses del inicio con osimertinib, la paciente refiere parestesias y en la analítica se observa trombocitopenia y neutropenia de grado 1 según los criterios CTCAE versión 5.0⁴. A la semana siguiente, acude a urgencias por hematuria y plaquetopenia grado 4 ($18 \times 10^9/L$) con un ingreso hospitalario de 18 días y la interrupción del tratamiento oncológico con osimertinib. La figura 1 muestra la evolución de la trombocitopenia, que alcanzó niveles casi indetectables de plaquetas ($1 \times 10^9/L$) a pesar de la suspensión del tratamiento y las transfusiones de plaquetas.

En noviembre de 2020 se le diagnostica pancitopenia con predominio de la serie megacariocítica descartándose cualquier patología hematológica primaria. En enero de 2021, inicia tratamiento con eltrombopag 50 mg/día vía oral (aprobado en la comisión de tratamientos especiales). Con este tratamiento se intenta inducir la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Aparece como nuevo síntoma hemipoestesia derecha que posteriormente se relaciona con progresión de la enfermedad a nivel de sistema nervioso central. Se aumentó la dosis de eltrombopag de 50 a 125 mg/día sin alcanzar los niveles de plaquetas deseables. La paciente en total requiere de 8 ingresos en el centro hospitalario, 7 transfusiones de concentrados de hemátiles y 11 transfusiones de concentrados de plaquetas durante un período de 5 meses, sin llegar a niveles aceptables del recuento de células sanguíneas. La paciente es exitosa en junio de 2021.

DISCUSIÓN

Los efectos hematológicos graves relacionados con la administración de osimertinib están descritos como poco frecuentes en ficha técnica. Sin embargo, en la literatura se han publicado casos de toxicidad hematológica derivados de su administración. Un caso de anemia aplásica grave con pancitopenia fue descrito por Hiroaki et al.⁶, asociando como muy probable la administración de osimertinib como

causa del efecto adverso, sin poder descartar por completo otras causas y con una evolución estable durante los 12 meses posteriores a la suspensión del tratamiento. Un caso de eritrocitosis con posterior trombosis arterial fue descrita por Shota Kodaira et al.⁷, sin observarse recurrencia de estos eventos hematológicos con la retirada de osimertinib.

En el caso descrito en nuestro hospital, se descarta cualquier patología hematológica primaria en la paciente y se confirma que se trata de mielotoxicidad farmacológica. Aplicando el algoritmo de Naranjo, se concluye con una puntuación de 6 que la relación entre la reacción adversa al medicamento y osimertinib es "probable".

La integración entre equipos multidisciplinares del hospital ha sido fundamental para el manejo de los distintos tratamientos que se pautan, para realizar búsquedas bibliográficas con evidencia en el caso del tratamiento con eltrombopag o la aprobación de éste en la comisión de tratamientos especiales.

Es importante la notificación de reacciones adversas a medicamentos al sistema de farmacovigilancia. Este caso ha sido notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf [Internet]. [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf.
2. Revisin_de_Frmacos_Cncr_de_Pulmn.pdf [Internet]. [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2021/MonografiaPulmon/Revisin_de_Frmacos_Cncr_de_Pulmn.pdf.
3. FT_1161086002.pdf [Internet]. [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161086002/FT_1161086002.pdf.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
5. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 ene [citado 2 de marzo de 2022]. Report No.: NCT02125461. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125461>.
6. Ogata H, Yamamoto Y, Harada T, Nakanishi Y, Okamoto I, Iwama E, et al. Severe Aplastic Anemia during Osimertinib Therapy in a Patient with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. mayo de 2017;12(5):e46-7.
7. Kodaira S, Ehara J, Takamizawa S, Ogita S, Norisue Y, Nakama T, et al. Acute Lower Extremity Arterial Thrombosis Associated with Osimertinib-Induced Erythrocytosis. *Am J Case Rep*. 7 de septiembre de 2021;22:e932252.



Insulin eye drops for refractory corneal epithelial defects. A case series

LORENTE-PASCUA J¹, LAO-DOMÍNGUEZ FA², FOBELO-LOZANO MJ², GARCÍA-BERNAL AM¹

1 Área de Gestión Clínica Sur de Sevilla. Hospital Virgen de Valme Ophthalmology Department. Seville (Spain)

2 Área de Gestión Clínica Sur de Sevilla. Hospital Virgen de Valme. Pharmacy Department. Seville (Spain)

Fecha de recepción: 06/03/2022 - Fecha de aceptación: 01/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100019>

SUMMARY

Objective: To report the clinical course of a case series of patients with persistent epithelial corneal defects (PECD) treated with insulin eye drops.

Method: Retrospective review of five patients -four non-diabetic and one diabetic- in treatment with insulin eye drops 1 U/mL four times a day (QID).

Results: Patients developed refractory epithelial ulcers due to different etiology (three infections, one trauma and one chemical injury). After treatment with topical insulin all defects were healed in about 30-60 days.

Conclusion: Insulin formulated as 1 U/mL eye drops and administered QID can be an effective and safe option for PECD.

Key words: **Topical insulin, persistent epithelial corneal defect, corneal wound healing, case report.**

Colirio de insulina para defectos corneales epiteliales persistentes. Una serie de casos

RESUMEN

Objetivo: Comunicar la evolución clínica de una serie de casos de pacientes con defectos corneales epiteliales persistentes (PECD) tratados con colirio de insulina.

Método: Revisión retrospectiva de cinco pacientes –cuatro no diabéticos y uno diabético– en tratamiento con colirio de insulina 1 U/mL cuatro veces al día (QID). **Resultados:** Los pacientes desarrollaron úlceras epiteliales refractarias de dife-

rente etiología (tres infecciones, un traumatismo y una lesión química). Tras el tratamiento con insulina tópica todos las lesiones se curaron en unos 30-60 días.

Conclusión: La insulina formulada en forma de colirio de 1 U/mL y administrada QID puede ser una opción eficaz y segura para la PECD.

Palabras clave: **Insulina tópica, defecto corneal epitelial persistente, cicatrización de la córnea, caso clínico.**

INTRODUCTION

Epithelial corneal defects are damaged areas of the corneal epithelium as a consequence of an injury caused by a trauma, infections, neurotropic disease or even corneal dryness. When an injury occurs, the cornea typically regenerates in a few days. However, some cases may require of more time to heal. In those cases in which a corneal lesion does not heal after two weeks, it is considered as a persistent epithelial corneal defect (PECD).

Current management of PECD is challenging. Standard of care includes ocular lubricants, ointment and patching which frequently fails, requiring more complex therapies such as surgical interventions. Novel treatments for PECD which have a mechanism focused on the regeneration of nerve cells or the

extracellular matrix architecture have been proposed¹. Among all of them, insulin has been proposed as a promising treatment for PECD^{1,2}. However, clinical experience with insulin eye drops is limited and more evidence in both diabetic and non-diabetic patients is still needed. Here we present a five case series of PECD patients treated with insulin eye drops at 1 U/mL.

CASES DESCRIPTION

Five cases of patients being treated with insulin eyedrops (1 U/mL) are described, one of them with diabetes mellitus type I and the other non-diabetic. Administration frequency was 4 times in a day (QID) similar to Wang et al.³ All patients continued with treatment after epithelial healing.

Case 1

A 47 year-old man, non-diabetic, with a penetrating keratoplasty due to ocular caustication three years ago. He presented a persistent epithelial defect during one year despite treatment with amniotic membrane, autologous serum and hyaluronic acid tears. We have previously reported this case in which the patient started treatment with topical insulin at a dose of 50 U/mL achieving PECD healing in two months⁴. However, it was decided to keep maintenance treatment with a reduced dose of insulin at 1 U/mL QID to avoid corneal defect recurrence. A year after, he continued asymptomatic with insulin eyedrops.

Case 2

A 79 years-old woman, non-diabetic, with PECD due to herpes keratitis (figure 1A) since two months treated with bandage contact lens and hyaluronic acid tears. She started using insulin eye drops then and two months later her corneal epithelium healed (figure 1B). Three months after that, she had to stop treatment because the patient suffered a fungal infection; when infection was controlled (figure 1C), insulin eye drops were restarted and PECD healed again (figure 1D).

Case 3

A 76 years-old woman, non-diabetic. She was treated with penetrating keratoplasty due to herpes keratitis. Two years later, an epithelial defect persisted during two months more despite management with bandage contact lens and hyaluronic acid tears. Insulin eye drops were then prescribed with epithelial and stromal healing in about 1 month.

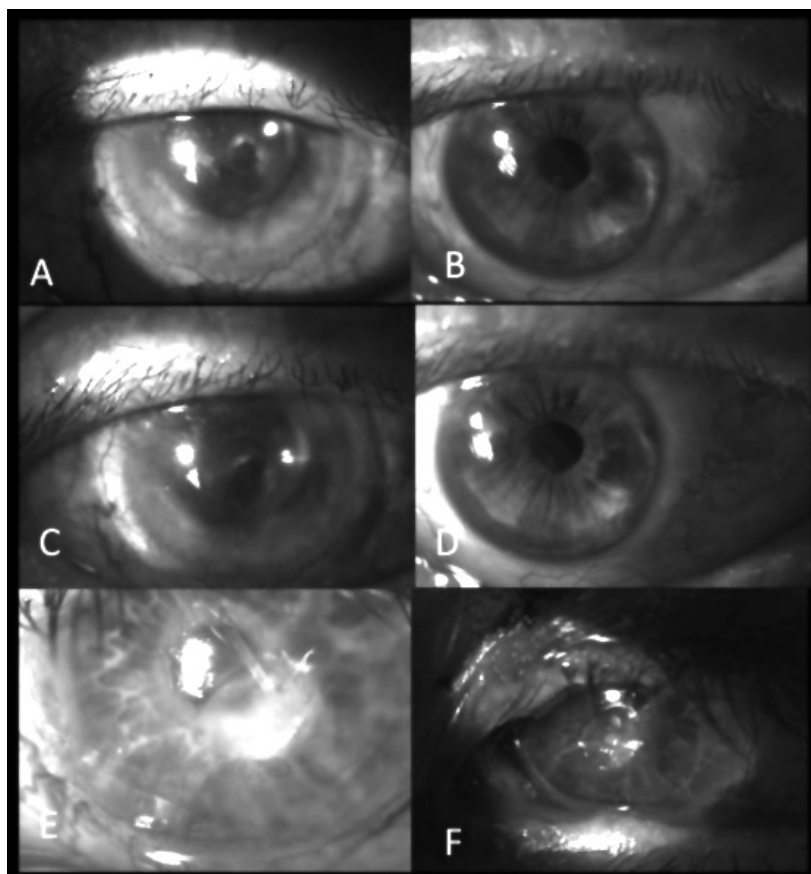
Case 4

A 35 years-old woman, non-diabetic, with penetrating keratoplasty due to trauma twenty years ago. She presented an epithelial defect with stromal thinning. After two months of failure of hyaluronic acid tears treatment, insulin eye drops were initiated. One month later, stromal thinning was fully resolved.

Case 5

A 72 years-old woman, diabetic, with a history of neurotrophic keratopathy due to facial palsy, which required of lateral tarsorrhaphy. However, she suffered bacterial keratitis with a 3 mm defect treated with topical voriconazole, ceftazidime and vancomycin (figure 1E). After oral doxycycline and hyaluronic acid tears for the time of one month the lesion persisted, so she was treated with insulin eye drops with epithelial healing in one month (figure 1F).

Figure 1. Slit lamp follow up images from cases 2 and 5. Image A: case 2 PECD before treatment with insulin eye-drops. Image B: case 2 epithelial defect after treatment with insulin eye-drops. Image C: case 2 PECD before treatment with insulin eye-drops after fungal infection. Image D: case 2 PECD after treatment with insulin eye-drops after insulin eye drops. Image E: case 5 PECD before treatment with insulin eye-drops. Image F: PECD 5 epithelial defect after treatment with insulin eye-drops. PECD: persistent epithelial corneal defects

**DISCUSSION**

It is unknown how instilled insulin in the eye promotes corneal healing. Under normal conditions, insulin stimulates normal endothelial function, but in the presence of insulin resistance its action on the endothelium leads to the development of endothelial dysfunction⁵. The existence of insulin and insulin-like growth factor receptors in cornea keratocytes and epithelial cells has been described, which could explain the increment on the corneal epithelial healing rates⁶.

In our serie, we presented five cases of one diabetic and four non-diabetic patients with PECD from different etiology refractory to conventional treatment. All patients presented epithelial healing in about 30-60 days similar to others reports described in the literature. Wang et al. reported a six patients series treated with 1 U/mL QID topical insulin in which only one was indicated to be diabetic³. All cases succeed with re-epithelization within seven up to twenty-five days. A larger PECD series with insulin eye drops 1 U/mL QID reported an epithelial healing of 81% after a month of follow-up and complete re-epithelization after a meantime of thirty four days⁷. Both series presented an heterogeneous etiology and were treated with similar dose and posology than our cases.

Recently, a case of use of topical insulin in a neurotrophic keratitis in a diabetic patient has been reported⁸. Patient presented bilateral chronic ulcers and no

improvement with conventional treatments. 25 U/mL topical insulin was used with epithelial healing in twenty-five days. Delayed epithelial healing in diabetic patients has been reported years ago and it is believed to be due to polyneuropathy.

We also present a case where it was necessary to stop treatment temporarily due to a fungal superinfection. Besides, we observed epithelization when we restarted treatment. Also, we included among the case serie the follow-up of a patient which previously was reported to recover from PECD thanks to topical insulin at 50 UI/mL⁴. Although the initial recovery was achieved with a higher dose of insulin, we consider relevant to highlight the lowering of the dose to 1 IU/mL as maintenance treatment, without showing any negative sign in her injury recovery.

Insulin eye drops have been revealed as a secure treatment^{3,9}. However, only two patients have been using it for long-term - one of them suffering a fungal infection during the therapy period. It remains unclear if this infection can be attributed to the treatment. Nevertheless, in this case corneal epithelium was heavily damaged, so it is highly probably that fungal infection was more related to cornea state rather than insulin treatment.

In conclusion, insulin formulated as 1 U/mL eye drops and administered QID can be a quick, effective, safe and affordable option for PECD.

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

BIBLIOGRAPHY

1. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, Chiambaretta F. Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(11):1013-20.
2. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(8):1082-8.
3. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, Struck MC. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426-28.
4. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp*. 2020;44(6):297-9.
5. Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep*. 2003;3(4):279-88.
6. Stuard WL, Titone R, Robertson DM. The IGF/Insulin-IGFBP Axis in Corneal Development, Wound Healing, and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:24.
7. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, Benitez-Del-Castillo JM. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2020: 1120672120958307.
8. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(5):e170-2.
9. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(5):418-4.



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

Mucormicosis maxilofacial: a propósito de un caso

MORA HERRERA C¹, PALOMEQUE ALONSO A²

1 FEA de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

2 Odontólogo y cirujano oral. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 14/04/2022 - Fecha de aceptación: 10/05/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100020>

RESUMEN

El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, tanto la aspergilosis invasora como la mucormicosis supone un importante desafío clínico por el reducido número de agentes antifúngicos azólicos disponibles y por la gravedad clínica. Debido a esta elevada mortalidad, es necesario un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo, no sólo debe ser médico sino también quirúrgico.

Presentamos un caso de mucormicosis maxilofacial en un paciente sin antecedentes clínicos de interés. Se trata de un paciente de 40 años con bultoma en región submandibular derecha de aparición más o menos súbita. Refiere parestesias en labio inferior hemilabio derecho con desviación del mismo a la derecha, de un año. Extracción del molar sin complicaciones aparentes.

Los resultados de la primera biopsia muestran tejidos blandos con microorganismos micóticos compatibles con mucormicosis. En la exploración clínica se palpa inflamación a nivel de la zona submandibular derecha, no dolorosa. Resto: buen estado general. Comienza tratamiento con fluconazol, y posteriormente con isavuconazol durante 43 días.

Los resultados de la segunda biopsia (junio-21): proceso linfoproliferativo B de alto grado compatible con linfoma difuso de células grandes B de centro germinal. Se realiza PET/TC compatible con infiltración ganglionar laterocervical derecha alta y submentoniana con probable afectación de partes blandas y más dudosa amigdalal palatina bilateral de su proceso linfoproliferativo de base. En enero-22: estudio PET/CT que muestra respuesta metabólica completa (Deauville 1) de su proceso linfoproliferativo de base.

Palabras clave: **Mucormicosis, rhizopus, mucor, anfotericina B, cirugía.**

Maxilofacial mucormycosis: about a case

SUMMARY

The treatment of invasive fungal infections, both invasive aspergillosis and mucormycosis, represents an important clinical challenge due to the small number of availableazole antifungal agents and the clinical severity. Due to this high mortality, early diagnosis and aggressive treatment are necessary, not only medical but also surgical.

We present a case of maxillofacial mucormycosis in a patient with no clinical history of interest. This is a 40-year-old patient with a lump in the right sub-

mandibular region of more or less sudden onset. Refers paresthesias in the lower lip right hemilip with deviation of the same to the right of a year. Molar extraction without apparent complications.

The results of the first biopsy show soft tissues with fungal organisms consistent with mucormycosis. In the clinical examination, inflammation was palpated at the level of the right submandibular area, which was not painful. Rest: good general condition. He begins treatment with fluconazole, and

later with isavuconazole for 43 days.

The results of the second biopsy (June 21): high-grade B-lymphoproliferative process compatible with diffuse large B-cell lymphoma of the germinal center. PET/CT compatible with high right laterocervical and submental lymph node infiltration with probable soft tissue involvement and more doubtful bilateral palatine tonsillar involvement of its underlying lymphoproliferative process was performed. On January-22: PET/CT study showing complete metabolic response (Deauville 1) of his underlying lymphoproliferative process.

Key words: **Mucormycosis, rhizopus, mucor, amphotericin B, surgery.**

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas (IFI), tanto la aspergilosis invasora como la mucormicosis¹ supone un importante desafío clínico por el reducido número de antifúngicos disponibles y por la gravedad clínica. Las IFI son complicaciones asociadas a pacientes inmunodeprimidos; relacionadas con una alta incidencia de morbilidad y con datos de mortalidad cercanos al 32-70%². Debido a esta elevada mortalidad, es necesario un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo, no sólo médico sino también quirúrgico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 40 años con bultoma en región submandibular derecha de aparición súbita. Refiere parestias en labio inferior derecho con desviación a la derecha de larga evolución. Extracción de molar en agosto-2020 sin complicaciones aparentes. Presenta dolor maxilofacial, se decide biopsiar tejido en marzo-2021. Los resultados muestran tejido blando con microorganismos micóticos compatibles con mucormicosis. En la exploración clínica se palpa inflamación a nivel de la zona submandibular derecha desde cóndilo mandibular hasta zona submentoniana. Tratamiento: se inicia terapia antifúngica empírica con fluconazol, y tras resultado del cultivo se prescribe isavuconazol oral 200 mg/8h durante 48h, posteriormente cada 12 horas.

Antecedentes personales: Litiasis renales de repetición (litotricia en 2016). No alergias medicamentosas. No diabetes, no hipertensión, no dislipemia. Fumador 15 cigarrillos/día desde adolescencia. No bebedor habitual.

Pruebas complementarias: TAC facial (abril-21): asimetría densidad ósea endomedular de la rama mandibular derecha con respecto a la contralateral, presentando aumento difuso de aspecto escleroso. No se observa destrucción cortical ósea, si se aprecia discreto engrosamiento. Rx torax (abril-21): engrosamiento paredes bronquiales. Analítica (abril-21): hemograma normal, ácido 7,9 mg/dl, colesterol 233 mg/dl, hemoglobina glicosilada 5,6%, IST 20,9%, vitamina D 16 ng/ml, B12 y fólculo normal. TSH normal. Serología negativa: hepatitis B, C, VIH, citomegalovirus y positiva a virus de Epstein-Barr.

En mayo-21: tumoración mandibular derecha. Continúa con dolor. Se realiza cultivo de flora orofaríngea. En junio-21: resultados de cultivo con actinomicetos y la biopsia muestra un tejido submandibular compatible con linfoma. Seguimiento terapéutico por parte de Hematología, se decide suspender tratamiento con isavuconazol tras 43 días.

Segunda biopsia (junio-21): proceso linfoproliferativo B de alto grado compatible con linfoma difuso de células grandes B de centro germinal.

En julio-21: PET-TC muestra infiltración ganglionar laterocervical derecha alta y submentoniana con probable afectación de partes blandas y más dudosa amígdala palatina bilateral de su proceso linfoproliferativo de base.

En enero-22: PET/CT que muestra respuesta metabólica completa (Deauville 1) de su proceso linfoproliferativo de base.

En marzo-22: en remisión.

Tratamiento: Recibió esquema de tratamiento: doxorribina, y vincristina (R-CHOP) en combinación con rituximab,

metotrexato-citarabina (R-MTX-ARAC). Habiendo recibido a fecha de noviembre-21; 5 ciclos de R-CHOP y 1 ciclo de R-MTX-ARAC.

DISCUSIÓN

La mucormicosis es una infección oportunista poco frecuente, fulminante, de mal pronóstico y carente de ensayos clínicos que evalúen estrategias terapéuticas para su tratamiento. La mayoría de los casos ocurren en inmunodeprimidos trasplantados de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, pero también en inmunodeprimidos con neutropenia grave o con inmunodeficiencia adquirida².

Las formas clínicas principales: rinocerebral, pulmonar, sistémica, cerebral y cutánea. Se describen casos raros que involucran el área maxilofacial en sanos con evolución benigna^{3,4}. A destacar, que el tipo rinocerebral sucede generalmente en pacientes con diabetes mellitus (DM) en situaciones de cetoadicidosis, y en menor frecuencia en personas sanas⁵. Las causas subyacentes en países desarrollados son neoplasias oncohematológicas mientras que en países en vías de desarrollo son diabetes no controladas⁶⁻⁹. El órgano más comúnmente afectado en inmunodeprimidos es el pulmón⁷. Y el género *Rhizopus* constituye el hongo filamentoso más frecuente⁸. Las IFI se han convertido en la principal causa de mortalidad relacionada con la infección después del trasplante⁹.

Las mucormicosis maxilofaciales suelen afectar al paladar donde puede ocurrir necrosis isquémica del mucoperiostio con destrucción ósea. También se han notificado úlceras de mucormicosis en encía, labios, cresta alveolar, mejillas, lengua y mandíbula^{10,11}. Para un manejo exitoso de esta patología recomiendan un enfoque precoz, multimodal, que incluya la interrupción o reversión de los factores predisponentes. Las estrategias según la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) son la administración de antifúngicos de manera urgente en dosis óptimas y el desbridamiento quirúrgico extenso¹².

Nuestro paciente sin antecedentes clínicos de interés y sin factores de riesgo, no precisó tratamiento salvo algún antiinflamatorio para control del dolor óseo. Ante la sospecha inicial de candidiasis mucocutánea se le prescribió como terapia inicial fluconazol, pero tras la confirmación del cultivo cambiamos de estrategia terapéutica a isavuconazol más efectivo sobre dicho hongo. El isavuconazol fue designado como fármaco 'huérfano' en 2014 debido a la baja frecuentación^{13,14}. Posteriormente, la situación clínica cambia tras el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B de centro germinal. Se agrava la situación clínica tras la cirugía, la presencia de catéter venoso central, la nutrición parenteral (NP), la ventilación mecánica invasiva (VMI), el fallo hepático presente, y la colonización multifocal^{15,16}. Además, el tratamiento oncológico deriva en hipertransaminasemia e infecciones de repetición por *Staphylococcus aureus*. El tratamiento basado en corticoides en inmunodeprimidos con mucormicosis debe evitarse. Si esto no es factible, la dosis debe reducirse al mínimo requerido¹⁶. Preciso de corticoides y conllevó a hiperglucemia.

El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas ha sido postulado como coadyuvante del tratamiento¹⁶, con la finalidad de promover la recuperación de la médula ósea así como una recuperación activa de la enfermedad por la proliferación celular. Siendo preciso en nuestro paciente el uso de filgrastim a días alternos hasta un total de 3 dosis en cada ciclo.

La malnutrición del paciente es considerada por sí misma factor independiente de mal pronóstico. Comprobamos la presencia de desnutrición leve acompañado de inapetencia y pobre ingesta alimentaria, por los vómitos y diarreas que presentaba. Conforme fue tolerando el tratamiento antineoplásico, incrementó su ingesta alimentaria, unido a que dejó de fumar.

La clave del éxito de este desafío clínico está en la precocidad del diagnóstico. Ante un paciente que clínicamente presenta signos y síntomas que nos hagan sospechar de mucormicosis, debemos comenzar de inmediato el tratamiento farmacológico y quirúrgico. De esta manera, evitaremos el rápido progreso de la enfermedad y limitaremos el daño severo que es capaz de provocar esta infección.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Adamsick ML, Elshaboury RH, Gift T, Mansour MK, Kotton CN, Gandhi RG. Therapeutic drug concentrations of isavuconazole following the administration of isavuconazonium sulfate capsules via gastro-jejunal tube: A case report. *Transpl Infect Dis*. 2019 Apr;21(2):e13048. doi: 10.1111/tid.13048. Epub 2019 Jan 29.
- Craboli Y, Lortholary O. Invasive mold infections in solid organ transplant recipients. *Scientifica (Cairo)*. 2014; 2014:821969. doi: 10.1155/2014/821969. Epub 2014 Nov 23. PMID: 25525551; PMCID: PMC4261198.
- Cangiano G, Longo F, Cangiano R. Bening maxillofacial mucormycosis. Report of a case and review of the literature. *Minerva Stomatol*. 1998; Nov; 47(11):613-6.
- Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (zigomycosis) en el siglo XXI [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. *Rev Iberoam Micol*. 2018 Oct-Dec;35(4):217-221. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2018.09.001. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471896.
- Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and 5.-perspectives. *J Mycol Med*. 2020 Sep;30(3):101007. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101007. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32718789.
- Tristano A, Chollet ME, Willson M, Troccoli M. Mucormicosis: Reporte de tres casos. *Invest. Clín [online]*. 2002, 43(3):183-190. [citado 2021-12-22]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332002000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0535-5133.
- Lien MY, Chou CH, Lin CC, Bai LY, Chiu CF, Yeh SP, Ho MW. Epidemiology and risk factors for invasive fungal infections during induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018 Jun 8;13(6):e0197851. doi: 10.1371/journal.pone.0197851. ECollection 2018.
- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochegger B, Hoenigl M, Jensen HE, Lagrou K, Lewis RE, Mellinger SC, Mer M, Pana ZD, Seidel D, Sheppard DC, Wahba R, Akova M, Alanio A, Al-Hatmi AMS, Arikan-Akdagli S, Badali H, Ben-Ami R, Bonifaz A, Bretagne S, Castagnola E, Chayakulkeeree M, Colombo AL, Corzo-León DE, Drgona L, Groll AH, Guinea J, Heussel CP, Ibrahim AS, Kanj SS, Klimko N, Lackner M, Lamoth F, Lanternier F, Lass-Floerl C, Lee DG, Lehrnbecher T, Lmimouni BE, Mares M, Maschmeyer G, Meis JF, Meletiadis J, Morrissey CO, Nucci M, Oladele R, Pagano L, Pasqualotto A, Patel A, Racil Z, Richardson M, Roilides E, Ruhnke M, Seyedmousavi S, Sidharthan N, Singh N, Sinko J, Skiada A, Slavin M, Soman R, Spellberg B, Steinbach W, Tan BH, Ullmann AJ, Vehreschild JJ, Vehreschild MJGT, Walsh TJ, White PL, Wiederhold NP, Zaoutis T, Chakrabarti A; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31699664.
- Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrikos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101.
- Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, DeWolf S, Lortholary O, Lanternier F. Mucormycosis: New Developments into a Persistently Devastating Infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Oct;36(5):692-705. doi: 10.1055/s-0035-1562896. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26398536.
- Álvarez F, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Iron and invasive fungal infection. *Rev Iberoam Micol*. 2013 Oct-Dec;30(4):217-25. doi: 10.1016/j.riam.2013.04.002. Epub 2013 May 14.
- Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro [Mucormycosis: Current and future management perspective]. *Rev Iberoam Micol*. 2021 Apr-Jun;38(2):91-100. Spanish. doi: 10.1016/j.riam.2021.04.003. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144835.
- Ficha Técnica Cresemba® disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_es.pdf [citado 2021-12-22].
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis IPT, 55/2016 Versión 1 Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016.
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1828-38. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14904-5. PMID: 14654323.
- Vargas AOJ, Miranda JE y Baldomero J. Hemimaxilectomía en mucormicosis rinocerebral. *Rev Odontologica Mex*. 2009. 13(1):47-52.



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

Protocolo de desensibilización para adalimumab en artritis psoriásica

JULIÁ-LUNA FJ¹, BRICEÑO-CASADO MP², GIL-SIERRA MD³

1 Servicio de Farmacia. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

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

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

Fecha de recepción: 10/03/2022 - Fecha de aceptación: 04/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100021>

RESUMEN

Adalimumab es una alternativa terapéutica en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Aunque suele ser un fármaco bien tolerado, las reacciones de hipersensibilidad se presentan aproximadamente en un 1% de los pacientes, y si aparecen, el tratamiento debe interrumpirse y considerarse el cambio a otro fármaco. Se describe el caso de una mujer con artropatía psoriásica que presentó episodios de hipersensibilidad a varias líneas de tratamiento: apremilast, secukinumab, adalimumab, etanercept y tofacitinib. Ante el fracaso de las diversas alternativas utilizadas, se realizó una valoración conjunta por los Servicios de Reumatología, Alergología y Farmacia Hospita-

ria sobre la posibilidad de reintroducir adalimumab, proponiéndose un protocolo de desensibilización (PD) con el objetivo de inducir tolerancia a dicho fármaco. El PD se diseñó con el objetivo de alcanzar progresivamente la dosis terapéutica de 40 mg. Para ello, se programó la administración de 6 dosis –una cada 15 días– con un aumento progresivo de la concentración en cada dosis. Durante los ciclos de administración no se observaron efectos adversos. Después de las 6 dosis del PD, la paciente continuó con la dosis habitual de adalimumab de 40 mg cada 15 días durante 7 meses. Se alcanzó mejoría clínica y analítica, con la perspectiva de continuar el tratamiento. Este protocolo permitió la reintroducción de adalimumab con éxito.

Palabras clave: **Protocolo, desensibilización, adalimumab, artritis psoriásica.**

Desensitization protocol for adalimumab in psoriatic arthritis

SUMMARY

Adalimumab is a therapeutic alternative for several inflammatory and autoimmune diseases. Although it is generally a well-tolerated drug, hypersensitivity reactions occur in approximately 1% of patients, and if they appear, treatment should be discontinued and a switch to another drug should be considered. We describe the case of a woman with psoriatic arthritis who presented episodes of

hypersensitivity to several lines of treatment: apremilast, secukinumab, adalimumab, etanercept and tofacitinib. Given the failure of the various alternatives used, a joint assessment was made by the Rheumatology, Allergology and Hospital Pharmacy Departments on the possibility of reintroducing adalimumab, proposing a desensitization protocol (DP) with the aim of inducing tolerance to this drug. The DP was designed with the objective

of progressively reaching the therapeutic dose of 40 mg. For this purpose, the administration of 6 doses was scheduled –one every 15 days– with a progressive increase in concentration at each dose. No adverse events were observed during the administration cycles. After the 6 doses of DP, the patient continued with the usual dose of adalimumab of 40 mg every 15 days for 7 months. Clinical and analytical improvement was achieved, with the prospect of continuing treatment. This protocol allowed the successful reintroduction of adalimumab.

Key words: **Protocol, desensitization, adalimumab, psoriatic arthritis.**

INTRODUCCIÓN

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al factor de necrosis tumoral (TNF), neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular¹. Adalimumab ha sido utilizado como una de las primeras líneas farmacológicas en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante o la artritis idiopática juvenil². Aunque suele ser un fármaco bien tolerado, se estima que las causas más frecuentes de

reacciones adversas son infecciones, neoplasias malignas linfoproliferativas y reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones de hipersensibilidad se presentan aproximadamente en un 1% de los pacientes^{3,4}, y si aparecen, el tratamiento debe interrumpirse y considerarse el cambio a otro fármaco.

A continuación, se describe un caso de artropatía psoriásica con aparición de episodios de hipersensibilidad a varias líneas de tratamiento, y el diseño y administración de un protocolo de inducción de tolerancia a adalimumab que permitió su reintroducción con éxito.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 51 años diagnosticada de artropatía psoriásica oligoarticular periférica asimétrica en 2002. Comenzó tratamiento con metotrexato 7,5 mg/semanal hasta intolerancia digestiva y, posteriormente, fue tratado con leflunomida 20 mg/diarios junto con prednisona 7,5 mg/diarios. En 2018, ante la persistencia de actividad de la enfermedad, inició tratamiento con apremilast 30 mg/12 horas oral (pauta habitual), añadido a leflunomida y prednisona. Tras 4 meses de tratamiento, apareció un episodio de aftas orales y diarrea. Se decidió suspender apremilast e iniciar secukinumab 150 mg/mensual subcutáneo. Transcurridos 2 meses de tratamiento y refiriendo la paciente un cuadro pseudogripal con sensación febril, mareos y malestar general, se decidió suspender secukinumab. Durante 6 meses se mantuvo el tratamiento con leflunomida y prednisona con la posología previamente descrita, a la espera de intervención quirúrgica por una prótesis de rodilla. Debido a la pandemia causada por el SARS-CoV-2, no fue hasta 15 meses más tarde cuando comenzó tratamiento con una nueva alternativa terapéutica: adalimumab 40 mg/15 días subcutáneo (pauta habitual descrita en ficha técnica)³. Tras el primer mes de tratamiento, la paciente presentó un episodio de hipersensibilidad, representada como reacción eczematosa maculopapular. Se decidió suspender el tratamiento nuevamente, y como alternativa terapéutica se propuso etanercept 50 mg/semanal subcutáneo. Tras 2 meses de tratamiento, presentó reacción alérgica a etanercept, por lo que se interrumpió. Se inició tofacitinib 5 mg/12 horas, deteniéndose su administración tras un mes de tratamiento por aparición de reacción cutánea.

Ante el fracaso de las diversas alternativas terapéuticas utilizadas, se realizó una valoración conjunta por los Servicios de Reumatología, Alergología y Farmacia Hospitalaria sobre la posibilidad de reintroducir adalimumab. El Servicio de Alergología propuso un protocolo de desensibilización (PD) con el objetivo de inducir tolerancia a este fármaco. El PD se diseñó con el objetivo de alcanzar progresivamente la dosis terapéutica de 40 mg. Para ello, se programó la administración de 6 dosis, una cada 15 días con un aumento progresivo de la concentración en cada dosis.

Las dosis fueron preparadas a partir de un vial de 40 mg/0,8 ml de adalimumab. Se elaboraron diluciones con agua estéril para preparar 5 soluciones de concentración creciente: 0,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml y 20 mg/ml. Para su preparación se siguieron varios pasos:

- Las tres primeras soluciones (0,5 mg/ml, 1,25 mg/ml, 5 mg/ml) se obtuvieron tomando 0,5 ml del vial de adalimumab y diluyendo con agua estéril a una dilución de 5 mg/ml. A partir de esta concentración se obtuvieron las dosis requeridas.

- La cuarta y quinta solución (10 mg/ml, 20 mg/ml) se consiguieron tomando 0,8 ml del vial de adalimumab y diluyendo con agua estéril hasta alcanzar la concentración final.

- Para la sexta dosis (40 mg/0,8 ml), se usó el vial entero y no se realizó ninguna dilución.

El PD fue administrado por el alergólogo del hospital. La premedicación incluyó antihistamínicos y corticoides el mismo día que el PD. Tras cada administración, el tiempo de observación de reacciones adversas fue de una hora. Durante los ciclos de administración no se observaron efectos adversos en la paciente. Después de las 6 dosis del PD, la paciente continuó con la dosis habitual de adalimumab

de 40 mg/0,8 ml cada 15 días durante 7 meses, mediante autoadministración subcutánea. Se observó mejoría clínica y analítica, con perspectiva de continuar el tratamiento.

DISCUSIÓN

A pesar de su utilidad clínica, los agentes biológicos no están exentos de reacciones adversas. En el caso de adalimumab, aunque poco frecuentes, se han asociado reacciones de hipersensibilidad^{3,5}. Algunas publicaciones han reportado casos de lesiones psoriasiformes, reacciones en el sitio de inyección, urticaria, rinitis o erupciones pustulares en los pliegues de flexión⁶⁻⁸. Existe literatura sobre PDs para inducir tolerancia a adalimumab de una forma efectiva y segura, por lo que en el caso de nuestra paciente se decidió recurrir a esta alternativa^{9,10}. En estos protocolos hay que destacar que no existe una escalada de dosis estandarizada, sin embargo, todos consistieron en la administración de dosis progresivamente crecientes seguidas de una última dosis correspondiente a la dosis terapéutica habitual.

El PD para adalimumab presentado se mostró como un método para conseguir un tratamiento efectivo y seguro para una paciente que previamente había presentado reacciones de hipersensibilidad a múltiples opciones terapéuticas. De esta manera, se ha conseguido continuar de manera exitosa con el tratamiento hasta el momento de redacción de este caso clínico. Por último, es importante reseñar el incremento de pacientes que están utilizando fármacos biológicos, así como el creciente riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad y la necesidad de desarrollar herramientas que permitan la administración segura de estos fármacos, como el PD mostrado en este caso.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics*. 2007;1(2):93-103.
- Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2285-2294. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8.
- Ficha Técnica Humira® 40 mg solución inyectable en pluma precargada. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [Consultado en enero de 2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256022/FT_103256022.html.
- Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1170-6. Doi: 10.1093/rheumatology/keu457.
- Lee SJ, Kavanaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;16(4):900-5. Doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.028.
- Benucci M, Manferdi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-blocking agents with positive skin tests. *Allergy*. 2008;63(1):138-9. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01536.x.
- Mallo S, Santos-Juanes J. Adalimumab-induced urticaria. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:511-2. Doi: 10.1016/S1578-2190(07)70504-8.
- Kristjansson AK, Poulos GA, Chang T, Gilliam AC, Cooper KD. Unusual flexural drug reaction with epidermal pustules associated with adalimumab treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S108-9. Doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.009.
- Rodríguez JB, Domínguez OJ, González HC, Kindelan RC, Loribo BP, Garrido PN. Successful adalimumab desensitization after generalized urticaria and rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):246-7.
- Bavbek S, Ataman S, Bankova L, Castells M. Injection site reaction to adalimumab: Positive skin test and successful rapid desensitisation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(3):204-6. Doi: 10.1016/j.aller.2012.04.006.



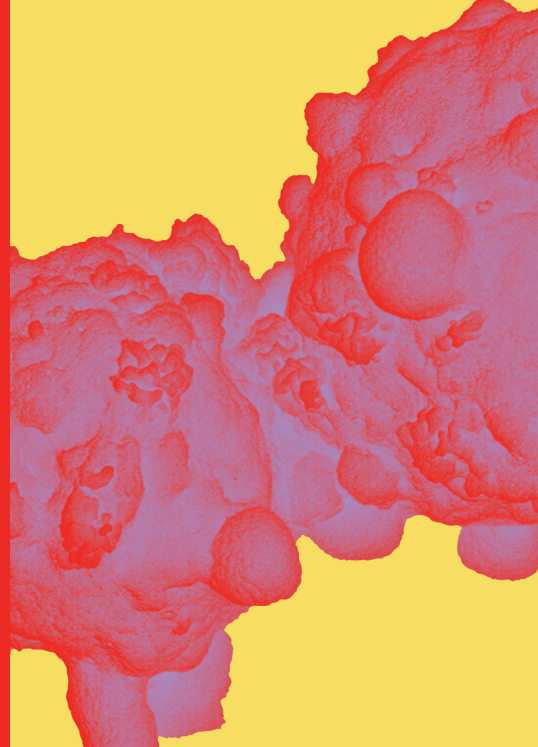


Si lo que hacemos hoy no es un hito en el futuro, es que no es suficientemente bueno.

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.



Janssen es ahora
Johnson & Johnson



Nueva identidad.
Mismo propósito

