

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 34 N°4 2024

Editoriales

- No olvidemos la adecuada accesibilidad al medicamento
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C, Cordero-Ramos J. 309
- La inteligencia compasiva en la atención sanitaria
García Armengol J 312

Originales

- Effectiveness and safety of Palbociclib as first-line treatment in advanced breast cancer
Martínez-Barros H, Sánchez-Cuervo M, Martínez Jáñez N, Sendra García A, Álvarez-Díaz A 315
- Remdesivir en COVID-19:
Análisis de efectividad en vida real
Claramunt García R, Lucía Muñoz Cid C, Alarcón Payer C. 321
- Factores relacionados con resultados negativos asociados a la medicación en enfermedades infecciosas. Estudio exploratorio
Pereira-Céspedes A. 326
- Fármacos asociados a episodios de síncope en el servicio de urgencias
Torrecilla Vall-Ilosser B, Ruiz Ramos J, Juanes Borrego AM, López Vinardell L, Puig Campmany M, Mangues Bafalluy MA. . . 331
- Comparación de la eficacia de filgotinib, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib en artritis reumatoide
Claramunt García R, Merino Almazán M, Sánchez Casanueva T. 335
- Optimization of the treatment of orthogeriatric patients through a consensual prescription review program between hospital pharmacy and geriatrics services
Plo-Seco I, Sáez López P, Roldán Navarro P, Sáez Nieto C, Sanz Márquez S, Pérez Encinas M. 340
- Hospital validation of tablet splitting to obtain non-marketed doses
Pousada-Fonseca A, Rubio Cebrián B, Morona-Minguez I, García-Martínez D, Mengual-Barroso R, Carmen Moriel Sánchez C . 347

Artículo especial

- Comparación de la eficacia de agentes biológicos e inhibidores de JAK en el tratamiento de la espondilitis anquilosante en adultos: protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis en red
García Giménez I, Montero Pérez O, Fenix-Caballero S, Alegre-del-Rey EJ. 357

Revisiones

- Rabdomiólisis asociada a antibióticos: revisión bibliográfica de casos
Villaverde Piñeiro L, Cachafeiro Pin AI, Pérez Castro A, Otero Logilde A. 360
- Seguridad del paciente y telefarmacia con envío a domicilio: Revisión temática estructurada
Cachafeiro Pin AI, Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A 369

Casos clínicos

- Desensibilización a penicilina en una paciente con sífilis gestacional
Arroyo Monterroza DA, Jiménez Caña MJ, Parejo Yepes LD 377
- Terapia de presión negativa e instilaciones de ácido acético tópico en paciente con osteomielitis por Pseudomonas aeruginosa XDR: a propósito de un caso
Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Vicente-Iturbe C, Gil-Pérez D 380
- Taquicardia y dolor centro-torácico asociado a filgotinib en enfermedad de Crohn: a propósito de un caso
Galindo García C, Gómez Lluch MT, Cabello Ramírez M, Fobelo Lozano MJ 383



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)

Patricia de Carvalho Mastroianni

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

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco.

Universidad de Guadalajara (México)

Anxo Fernández Ferreiro

Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

Fernando Gutiérrez Nicolás

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Santa Cruz de Tenerife (España)

Selene Guadalupe Huerta Olvera

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

Leire Leache Alegria

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

Pamplona (España)

Irene Mangues Bafalluy

Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

Jean Mesa Quintero

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.

Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia)

Carolina Romañuk

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

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)

Mariano Scolari

Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)

Maria Elena Sepúlveda

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

JEFE DE REDACCIÓN

Santiago Montesinos Ortí

redaccion@revistadelaoafil.org

COMITÉ DE REDACCIÓN

Teresa García Martínez

Sergio García Muñoz

Mónica Montero Hernández

Juan Carlos Pérez Pons

Eva Legido Perdices

COMITÉ ASESOR CIENTÍFICO

Miguel Ángel Calleja Hernández

Xochitl Cortez-González

Carlos Crespo Diz

Ismael Escobar Rodríguez

José López Guzmán

Manuel Machuca González

Mariano Madurga Sanz

Eduardo L. Mariño Hernández

Javier Merino Alonso

Mari Carmen Montaner Abasolo

Andrés Navarro Ruiz

José Luis Poveda Andrés

DIRECTOR DE COMUNICACIÓN

Íñigo Soler Montaner

comunicacion@revistadelaoafil.org

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS

Company Valor Comunicaciones S.L.

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

Número suelto: 30 € (40 \$USA)

contacto@companyvalor.com

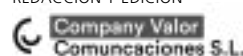
ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaoafil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN

www.ilaphar.org/normas/

REDACCIÓN Y EDICIÓN



Company Valor Comunicaciones S.L.

C/ Antonio Sacramento, 17

46013 Valencia (España)

contacto@companyvalor.com

DEPÓSITO LEGAL: M-3645-2013

ISSN IMPRESA: 1131-9429

ISSN ONLINE: 1699-714X

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

© Revista de la OFIL

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

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy (ILAPHAR)

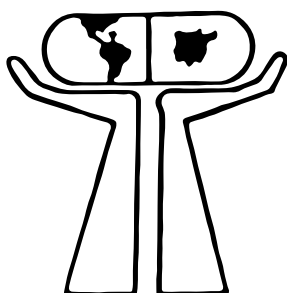
ILAPHAR/Revista de la OFIL es una publicación científica centrada en la farmacia asistencial, fundada en 1990 por la Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre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

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

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

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

Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos (OFIL)



Junta Directiva de OFIL-Internacional

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

Delegados nacionales

Argentina:	Carolina Romañuk	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

Let us not forget adequate accessibility to medicines

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C, Cordero-Ramos J. 309

Compassionate intelligence in healthcare

García Armengol J 312

Originals

Effectiveness and safety of Palbociclib as first-line treatment in advanced breast cancer

Martínez-Barros H, Sánchez-Cuervo M, Martínez Jáñez N, Sendra García A, Álvarez-Díaz A 315

Remdesivir in COVID-19: Real-life effectiveness analysis

Claramunt García R, Lucía Muñoz Cid C, Alarcón Payer C. 321

Factors related with negative outcomes associated with medications in infectious diseases. Exploratory study

Pereira-Céspedes A. 326

Drug-induced syncope episodes in the emergency department

Torrecilla Vall-Ilosser B, Ruiz Ramos J, Juanes Borregoa AM, López Vinardell L, Puig Campmany M, Manges Bafalluy MA. 331

Comparison of the efficacy of filgotinib, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib in rheumatoid arthritis

Claramunt García R, Merino Almazán M, Sánchez Casanueva T. 335

Optimization of the treatment of orthogeriatric patients through a consensual prescription review program between hospital pharmacy and geriatrics services

Plo-Seco I, Sáez López P, Roldán Navarro P, Sáez Nieto C, Sanz Márquez S, Pérez Encinas M. 340

Hospital validation of tablet splitting to obtain non-marketed doses

Pousada-Fonseca A, Rubio Cebrián B, Morona-Minguez I, García-Martínez D, Mengual-Barroso R, Carmen Moriel Sánchez C. 347

Special article

Comparison of the efficacy of biologic agents and JAK inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis in adults: a protocol of a systematic review and network meta-analysis

García Giménez I, Montero Pérez O, Fenix-Caballero S, Alegre-del-Rey EJ 357

Revisions

Antibiotic induced rhabdomyolysis: case literature review

Villaverde Piñeiro L, Cachafeiro Pin AI, Pérez Castro A, Otero Logilde A 360

Patient safety and telepharmacy with home delivery: structured thematic review

Cachafeiro Pin AI, Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A. 369

Clinical Cases

Desensitization to penicillin in patient with gestational syphilis

Arroyo Monterroza DA, Jiménez Caña MJ, Parejo Yepes LD 377

Negative pressure therapy and topical acetic acid instillations in a patient with osteomyelitis due to *Pseudomonas aeruginosa* XDR: a case report.

Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Vicente-Iturbe C, Gil-Pérez D 380

Tachycardia and centro-thoracic pain associated with filgotinib in Crohn's disease: a case report

Galindo García C, Gómez Lluch MT, Cabello Ramírez M, Fobelo Lozano MJ 383

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

No olvidemos la adecuada accesibilidad al medicamento

GIL-SIERRA MD¹, BRICEÑO-CASADO MP¹, MORENO-RAMOS C², CORDERO-RAMOS J²

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

2. Subdirección de Farmacia. Servicios Centrales de Extremadura. Mérida. Badajoz (España).

Fecha de recepción: 10/08/2024 - Fecha de aceptación: 11/08/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400001>

La accesibilidad al medicamento ha sido objeto de debate constantemente en los últimos años. Con la aparición de la crisis sanitaria provocada por la COVID-19, se potenciaron conceptos como el hospital líquido¹, el cual pretendió impulsar la adaptación de los recursos sanitarios a las necesidades de la población para reducir las limitaciones de movilidad. Los métodos telemáticos asistenciales se postularon como elementos pivotaes en este ejercicio. Dentro de esta teleasistencia, el área de telefarmacia experimentó un desarrollo exponencial, ya que quedó patente la necesidad de facilitar la dispensación a los pacientes más vulnerables y/o con mayor dificultad de desplazamiento^{2,3}. De esta manera, se pudo disminuir el número de visitas hospitalarias y reducir el riesgo de aparición de brotes de infección. A su vez, esto provocó que se usara una mayor proporción de recursos y que la accesibilidad al medicamento se viera incrementada en pacientes frágiles. Posteriormente, este servicio se mantuvo tanto por una actitud preventiva ante nuevas oleadas de infección como por un paulatino aumento de las necesidades de los pacientes. Teniendo en cuenta el constante envejecimiento de la población⁴, no es sorprendente que los programas de telefarmacia hayan permanecido y se hayan desarrollado tras la pandemia de COVID-19.

No hay que olvidar, sin embargo, que es necesaria una inversión constante de recursos, tanto a nivel de profesionales como de infraestructuras. La labor asistencial de la telefarmacia requiere coordinación entre los centros sanitarios de envío y destino de medicación, empresas de transporte y pacientes. El mantenimiento de los circuitos de telefarmacia puede llevarse a cabo siempre que exista un determinado número de profesionales formados en esta área⁵. Una asistencia de calidad en telefarmacia precisa no sólo del número de personal necesario para realizar una labor similar a la presencial, sino también de una dotación para abordar las incidencias desencadenadas por la logística de dispensación y entrega informada de medicación a distancia (DYEI^{distancia}). Estas incidencias logísticas podrían verse incrementadas con la multiplicidad de envíos, por lo que de entre todas las opciones, es imprescindible una selección reflexiva del circuito de distribución de medicación, como pueden ser el uso de centros de atención primaria en forma de puntos de recogida, uso de oficinas de farmacia, DYEI^{distancia} a nivel domiciliario o sistemas mixtos^{2,6-8}. La inversión en infraestructuras de telefarmacia

para favorecer la correcta distribución del medicamento debe tener como objetivo una colaboración sólida del sistema sanitario público con figuras como las empresas de transporte o las oficinas de farmacia, en caso de que fueran usadas en la red de distribución de los fármacos. Y para ello, son necesarias plataformas de comunicación eficientes y dinámicas que puedan solventar las incidencias de forma ágil.

Además de los recursos materiales, se requiere de atención farmacéutica de calidad que garantice que el envío de medicación no se convierta en un "home delivery"⁹. Así, se asociaría la mayor accesibilidad con una atención sanitaria equivalente a la presencialidad –o al menos complementaria cuando los pacientes puedan acudir ocasionalmente al centro hospitalario–¹⁰. Sólo de esta manera se garantizaría la "adecuada accesibilidad" al medicamento, realizándose un correcto proceso de DYEI^{distancia} para evitar repercusiones negativas: clínicas (pérdida de efectividad de fármacos o de adherencia), seguridad (eventos adversos sin seguimiento) y económicas (acondicionamiento inadecuado o pérdida de medicación). Teniendo todo lo anterior en cuenta, no se debe olvidar la defensa de todos estos criterios mínimos de calidad –y su registro– durante el desarrollo de telefarmacia para seguir aportando valor^{9,11}.

Por otra parte, la accesibilidad al medicamento ha vuelto a salir recientemente a la palestra por cuestiones relacionadas con la indicación y financiación¹². La evaluación de medicamentos es otra área clínica indispensable para una "adecuada accesibilidad" a las nuevas alternativas terapéuticas¹³. Hasta ahora, han existido diferentes documentos que facilitan la selección de medicamentos de acuerdo a criterios clínico-técnicos, como los informes GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT)^{14,15}. Estos últimos fueron diseñados para unificar los criterios de selección de los nuevos tratamientos y minimizar inequidades entre pacientes de diferentes regiones, ya que el análisis de fármacos por profesionales de distintos centros sin un consenso común podría favorecer la aparición de una accesibilidad heterogénea. A mediados de 2023, la audiencia nacional anuló el Plan de Consolidación de los IPT de los medicamentos del Sistema Nacional de Salud por, entre otros aspectos, la introducción de la evaluación económica¹². Tanto este plan como todas sus estructuras

de evaluación, por ejemplo REVALMED, dejaron de ser efectivas. Esta reciente modificación en la elaboración de los IPT ha creado situaciones controvertidas¹⁶. De hecho, representantes de diferentes comunidades autónomas han planteado a Sanidad la posibilidad de seguir colaborando en la realización de estos documentos¹⁷. Si se elaboran adecuadamente, los IPT podrían seguir facilitando la accesibilidad a aquellos medicamentos con beneficio clínico de forma homogénea a nivel nacional. En este sentido, no se debería olvidar el importante papel de la farmacia hospitalaria en el desarrollo de los IPT, que habría que seguir manteniendo¹⁸.

Una situación similar se plantea en el visado de medicamentos antes de su dispensación. Una "adecuada accesibilidad" a estos fármacos es garantizada por el proceso de revisión de las condiciones de financiación y conciliación con el perfil del paciente¹⁹. Si bien algunos profesionales sanitarios perciben el procedimiento de visado de medicamentos como una intervención para controlar el gasto de los fármacos y una carga administrativa adicional^{20,21}, existen estudios que demuestran una necesidad de mejora de la documentación clínica que justifique el uso racional de estos medicamentos²². De hecho, la dispensación indiscriminada de medicamentos sometidos a visado podría acarrear efectos indeseados de efectividad y seguridad en los pacientes, o de eficiencia para el sistema sanitario²³. Existen ejemplos en los que el uso sin control de determinados fármacos no sólo influye en su efecto, sino en la disponibilidad del medicamento. Tal ha sido el caso de semaglutida, cuyo uso masivo para la pérdida de peso ha dejado a pacientes diabéticos sin disponer de su tratamiento^{24,25}. El efecto educador de un adecuado visado de medicamentos puede frenar la fidelización a prácticas clínicas erróneas por parte de facultativos prescriptores, así como rebajar el exceso de expectativas infundadas tanto en estos profesionales como en el resto de la población. Por ello, tampoco hay que olvidar la necesidad de mantener estos circuitos de valoración de este tipo de prescripciones, recientemente potenciados con programas de Uso Racional del Medicamento²⁶.

La sociedad valora en mayor medida a aquellos profesionales sanitarios que visibilizan su labor. Históricamente, el farmacéutico comunitario ha sido una figura muy valorada por la sociedad²⁷. Sin embargo, el farmacéutico hospitalario no goza de tanta visibilidad, como muestra un estudio publicado en el que se puede apreciar como un gran porcentaje de la población desconoce las responsabilidades de este profesional²⁸. Las asociaciones de pacientes son organizaciones que están adquiriendo cada vez mayor impacto en la toma de decisiones, como se puede comprobar tras su reciente incorporación en comités y grupos de expertos, llegando a generarse conceptos como el del "paciente experto"²⁹⁻³¹. Además, también tienen incidencia en la conciencia social sobre las patologías³², así como en la opinión pública de la sociedad. Como profesión, no sería recomendable olvidar el diseño sistemático de programas de concienciación sobre el ejercicio que realizan los farmacéuticos hospitalarios, en los cuales se involucran a las asociaciones de pacientes en gran medida.

En pleno debate sobre la accesibilidad a los medicamentos, cualquier estrategia que permita al paciente disponer de su fármaco sin menoscabo de la sostenibilidad del sistema sanitario resulta bienvenida. El adecuado acce-

so al medicamento no consiste sólo en facilitar la dispensación y/o promover la incorporación de nuevas alternativas terapéuticas, sino en asegurar que el acceso sea eficaz, seguro, conveniente y eficiente. Por otra parte, tampoco se debe asumir una actitud economicista que limite el acceso sistemáticamente. Quizás sería recomendable desarrollar –en mayor medida y coordinación– actividades que visibilicen ante la población las causas de determinadas decisiones que influyen en el acceso a los medicamentos. No podemos olvidar que, sólo así, será entendible nuestro desempeño sobre el concepto de la "adecuada accesibilidad" por la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Red Dédalo. El «Hospital líquido» [Internet]. 2013 [citado 5 mayo de 2024]. Disponible en: <https://reddedalo.wordpress.com/2013/01/25/el-hospital-liquido/#:~:text=Un%20hospital%20%C2%AB%20ADquido%C2%BB%20es%20un,la%20Web%20social%20o%202.0>
2. Villanueva-Bueno C, Collado-Borrell R, Rodríguez-González CG, Escudero-Vilaplana V, Chamorro-de-Vega E, Ais-Larigoitia A, et al. Implementation and evaluation of a home pharmaceutical care model through telepharmacy. *Farm Hosp.* 2022; 46(7):36-46.
3. Mercadal-Orfila G, Lizeaga G, Fernández-Llamazares CM, Tortajada-Goitia B, García-Cabrera E, Morillo-Verdugo R, et al. Outpatient pharmaceutical care satisfaction survey through telepharmacy during COVID-19 pandemic in Spain. *Farm Hosp.* 2022; 46(7):69-85.
4. Serrano JP, Latorre JM, Gatz M. Spain: promoting the welfare of older adults in the context of population aging. *Gerontologist.* 2014; 54(5):733-40. DOI: 10.1093/geront/gnu010
5. Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Moreno-Ramos C. Lo bueno que nos ha traído la COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2022; 32(3): 225-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300002>
6. Diario de Cádiz. El Hospital de Puerto Real consolida su telefarmacia con la inclusión de 224 pacientes [Internet]. 2021 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.diariodecadiz.es/puerto-real/Hospital-Puerto-Real-consolida-telefarmacia_0_1588641984.html
7. Morillo-Verdugo R, Morillo-Lisa R, Espolita-Suárez J, Delgado-Sánchez O. Assessing patient experience with a telepharmacy model coordinated in the hospital and rural pharmacy setting: The TELEMACO project. *Farm Hosp.* 2022; 46(7):128-33.
8. Morillo-Verdugo R, Morillo-Lisa R, Espolita-Suarez J, Delgado-Sanchez O. Evaluation of patient experience with a model of coordinated telematic pharmaceutical care between hospital and rural pharmacies in Spain: a proof of concept. *J Multidiscip Healthc.* 2023; 16:1037-46. DOI: 10.2147/JMDH.S406636
9. Sanmartín-Fenollera P, Mangués-Bafalluy I, Talens-Bolos A, Ibarra-Barrueta O, Villamañán-Bueno E, Monte-Boquet E, et al. Telepharmacy scorecard: activity and quality indicators for the pharmaceutical care in a hospital pharmacy service. *Farm Hosp.* 2022; 46(7):92-105.
10. Morillo-Verdugo R, Collado-Borell R, Arrondo-Velasco A, Domínguez-Cantero M, Fernández-Polo A, González-Corominas E, et al. Implementation of pharmaceutical care through telepharmacy: a guide for professionals and patients. *Farm Hosp.* 2022; 46(7):115-22.
11. Jose Luis Poveda Andrés [@joseluis_pa] (2024, 27 abril). Situación y avances de la transformación digital en el sistema sanitario público. Índice SEIS elaborado por @SEISeSalud ¿Se hace telefarmacia desde los hospitales? ¿Se registra en los sistemas de citas corporativos? Lo que no se ve, no existe @sefh_ <https://seis.es/wp-content/plugins/pdfjs-viewer-shortcode/pdfjs/web/viewer.php?file=https://seis.es/wp-content/uploads/2024/04/INDICE-SEIS-2023.pdf&download=true&print=true&openfile=false> <https://t.co/a70UArzU5f> [Tweet]. Twitter. Disponible en: https://twitter.com/joseluis_pa/status/178412199884822541
12. Arganda C. Diariofarma. La Justicia tumba REvalMed al anular el Plan para la consolidación del IPT [Internet]. 2023 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://diariofarma.com/2023/07/22/la-justicia-tumba-revalmed-al-anular-el-plan-para-la-consolidacion-del-ipt>
13. López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2020; 45(1):45-7. DOI: 10.7399/fh.11560

14. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informes GENESIS [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes-elaborados/informes-genesis>
15. Ministerio de Sanidad. Informes de Posicionamiento Terapéutico [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/IPT/home.htm>
16. Correo Farmacéutico [CFarmaceutico] (2024, 27 de febrero). @lopez_briz. de @GENESIS_SEFH: "Ahora todos tienen mucho interés en la evaluación de #medicamentos". → Tras la paralización de Revalmed, el coordinador del grupo Génesis considera urgente recuperar la evaluación económica de los nuevos medicamentos [Tweet]. Twitter. Disponible en: <https://twitter.com/CFarmaceutico/status/1764785399983976650>
17. Junta de Extremadura. Extremadura junto a otras comunidades proponen al Ministerio de Sanidad mantener el programa de colaboración para la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico [Internet]. 2023 [citado 4 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.juntaex.es/w/extremadura-junto-a-otras-comunidades-proponen-al-ministerio-de-sanidad-mantener-el-programa>
18. Arganda C. Diaríofarma. Revalmed: desequilibrio profesional y territorial en los expertos de los IPT [Internet]. 2022 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://diaríofarma.com/2022/05/29/revalmed-desequilibrio-profesional-y-territorial-en-los-expertos-de-los-ipt>
19. Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Servicio Andaluz de Salud. Resolución, de 30 de noviembre de 2021, de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, sobre gestión y control del visado de recetas [Internet]. 2021 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sinfiles/wsas-media-sas_normativa_mediafile/2021/resolucion_visado_recetas_firmada.pdf
20. Gutiérrez-Nicuesa L, Magaz-Marqués S, Badia-Llach X. [Inspection validation of prescription: guaranteeing proper use of medicines or a cost-control measure?]. Aten Primaria. 2006; 37(5):278-86. DOI: 10.1157/13086315
21. Orozco D, Basora J, García L, Paz S, Lizan L. [Validation inspection of prescription drugs in Spain: current situation from a health professional perspective after its introduction in electronic form]. Aten Primaria. 2013; 45(2):74-81. DOI: 10.1016/j.aprim.2012.09.002
22. Martínez-Jiménez S, Lluch-Colomer A, Desongles-Corralles T, Bernal-González D, Santos-Rubio MD, Alfaro-Lara ER, et al. [Visa at a tertiary hospital]. Farm Hosp. 2013; 37(5):406-11. DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.771
23. Vida-Fernández J. El visado de recetas de medicamentos como instrumento de la política sanitaria: un análisis jurídico. Derecho y salud 2006; 14(1): 127-146.
24. Güell O. El País. Los daños colaterales del desvío del Ozempic para perder peso: miles de diabéticos empeoran su estado [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2024-04-27/los-danos-colaterales-del-desvio-del-ozempic-para-perder-peso-miles-de-diabeticos-empeoran-su-estado.html>
25. Linde P. El País. Más de la mitad de las dosis de nuevos fármacos contra la diabetes se salen de la financiación pública: "Los piden a gritos para adelgazar" [Internet]. 2023 [citado 5 de mayo de 2024] Disponible en: <https://elpais.com/sociedad/2023-10-21/mas-de-la-mitad-de-las-dosis-de-nuevos-farmacos-contr-la-diabetes-se-salen-de-la-financiacion-publica-los-piden-a-gritos-para-adelgazar.html>
26. Servicio Andaluz de Salud. Uso racional del medicamento [Internet]. 2024 [citado 25 de abril de 2024]. Disponible en: <https://web.sas.junta-andalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/farmacia-y-prestaciones/uso-racional-del-medicamento>
27. Huelva información. Los farmacéuticos, aliados de la salud de los ciudadanos [Internet]. 2024 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.huelvainformacion.es/suplementos-huelva-informacion/farmaceuticos-aliados-salud-ciudadanos_0_1897012131.html
28. Morillo-Verdugo R, Álvarez-Díaz A, Gorgas-Torner MQ, Poveda-Andrés JL, Mugarza-Borque F, Díaz-Olmo J. Patient and health practitioner perceptions about the role of hospital pharmacists along the care continuum: the Pharmaconectados Project. Farm Hosp. 2021; 45(5):268-76.
29. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. Estrategia de humanización del sistema sanitario público de Navarra [Internet]. 2017 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/684B6D5D-02FA-465D-9F1C-EC60CE963B0C/430016/estrategia_de_humanizacion_del_sistema_sanitario_p.pdf
30. Gobierno de España. Portal de la Transparencia de la Administración del Estado. Creación de un Comité de Pacientes y Usuarios [Internet]. 2021 [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://transparencia.gob.es/transparencia/transparencia_Home/index/Gobierno-abierto/seguimientoIVPlanGA/seguimiento_C9/9-2-1-Comite-pacientes-usuarios.html
31. Palacio-Lapiente F, Silvestre-Busto C. [Patient participation as a strategy to improve quality]. Aten Primaria. 2006; 38(8):461-4. DOI: 10.1157/13094805
32. González-de Paz L, Ribera M, Gratacós-Masmitjà J, Ros S, Blanch Mur C, Alfonso-Zamora S. The Spanish Psoriasis Patients' Association according to its members: cross-sectional descriptive study of members' opinions of the association's functions. Actas Dermosifiliogr. 2016; 107(9):751-7. DOI: 10.1016/j.ad.2016.06.003



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

La inteligencia compasiva en la atención sanitaria

GARCÍA ARMENGOL J

Doctor en Medicina y Cirugía. Co-Director del Centro Europeo de Cirugía Colorrectal, Hospital Vithas Valencia 9 de Octubre. Doctor en Filosofía. Coordinador del Instituto Valenciano de Práctica Filosófica.

Fecha de recepción: 19/09/2024 - Fecha de aceptación: 20/09/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400002>

La atención sanitaria en todas sus dimensiones y niveles se debe nutrir de la esencia de la filosofía de la medicina como una reflexión que debe ser racional y omniabarcan-te, que como apunta Pellegrino se sitúa en un encuentro interhumano, entre el profesional y el paciente¹ y ciertamente, como el mismo refería, podemos sentirla como la ciencia más humana y a la vez la más científica entre las humanidades.

Como actividad científica, la atención sanitaria, requiere de la actividad de nuestra inteligencia, que en su dimensión más racional pone el foco en la razón, en la destreza y lógica del pensar, para así manifestar la capacidad de comprender, estructurar y elaborar información y así poder emplearla para resolver problemas, ligada a otras funciones mentales como la percepción y la memoria.

Además, en este encuentro interhumano que supone la atención sanitaria, debería siempre manifestarse la dimensión de la inteligencia emocional, cuyo concepto fue propuesto inicialmente por Salovey y Mayer² en 1990, pero fue Goleman³ el que tuvo el mérito de difundir ampliamente dicho concepto en su publicación de 1995. La inteligencia emocional del ser humano nos capacita para reconocer los sentimientos propios y ajenos, superar actitudes y hábitos negativos que nos condicionan y limitan, y a la vez, motivarnos y manejar de forma adecuada nuestras relaciones. Así, se resumían sus elementos claves en la autoconciencia, el autocontrol, la conciencia social y empatía y las habilidades sociales. Estas dimensiones de la inteligencia emocional, son realmente fundamentales y necesarios en un encuentro interhumano por excelencia como es la relación que se da en la atención sanitaria. Y entre los mismos, podríamos resaltar la necesidad de la empatía, como un verdadero reconocimiento y perspectiva, por la que sentimos las emociones de otra persona, de nuestro paciente.

Podemos ver la empatía en la atención sanitaria como una manifestación más del anhelado florecimiento de una conciencia global en el ser humano en el presente siglo XXI, que puede darse a todos los niveles: en el marco de una globalización de la solidaridad, equidad y dignidad humana, una globalización más humanista, que incluye también una reconciliación con la naturaleza, una globalización que en definitiva está guiada por unos valores éticos para el beneficio de todos los seres humanos⁴.

La empatía o el reconocimiento del sufrimiento de nuestros pacientes en la atención sanitaria es la puerta de entrada a la compasión. De esta forma, damos un paso decisivo, al incluir en este sentimiento compasivo la firme decisión y el impulso de ayudar y aliviar el sufrimiento de nuestros pacientes. Es decir, una verdadera implicación tanto afectiva como activa en la atención sanitaria. Dicho impulso y motivación puede convertirse también en la fuerza constante que nos ayuda a mejorar, como una retroalimentación positiva, tanto en nuestra dimensión racional y científica, como en la emocional o afectiva.

En su máxima excelencia, es indudable que la atención sanitaria precisa tanto de una inteligencia racional acorde a su dimensión científica, como de una inteligencia emocional que promueva y facilite el encuentro empático con nuestros pacientes. Pero a todo ello, que mejor culminación que manifestar una acción movida por la compasión, reuniendo así la virtud y excelencia de la atención sanitaria en la dimensión global de lo que denominamos inteligencia compasiva.

Podemos comprender los fundamentos esenciales de esta inteligencia compasiva en la percepción global o conciencia de la interdependencia de todo lo existente. Este fundamento ha sido una de las dimensiones esenciales de muchas tradiciones espirituales ya milenarias, siendo quizás la filosofía budista la que más insistentemente sistematizó de forma primaria. Sin embargo, es de resaltar que la ciencia actual ha revitalizado esta visión con el desarrollo de la física cuántica en el siglo XX. Un ejemplo es el trabajo del físico cuántico David Bohm⁵, que adentrándose en el terreno de la investigación de la conciencia, postula la existencia de un orden implicado en la interdependencia de todos los fenómenos vitales, dado que los vínculos energéticos entre dos objetos son indivisibles.

La capacidad de la inteligencia del ser humano, en su dimensión racional y emocional nos puede aportar la visión racional y equilibrada de la adecuación o relevancia de los procesos de pensamientos, es decir, la filosofía operativa con la que nos relacionamos con el mundo. Sin embargo, también podemos ver en la inteligencia su capacidad para generar una percepción creativa y no condicionada, trascendiendo así los procesos de pensamiento racional previos, que nos permiten construir nuevos órdenes abstractos en relación a los distintos fenómenos

de la existencia. Uno de ellos, puede ser la percepción de una conciencia unitaria y global a partir de la comprensión profunda de una relación interdependiente de todos los fenómenos de la vida.

Gracias a este importante salto cualitativo que puede nacer en la conciencia del ser humano, podemos trascender la dimensión fragmentaria inevitable de su visión individualista, de una cosmovisión centrada en un "Yo" fuerte y separado de la vida existente a su alrededor. Así, esta conciencia vital global e interdependiente, que ha sido sustentada cada vez más por las aportaciones de la física y biología moderna, puede generar una cualidad mental en el ser humano de plena creatividad, sensibilidad y compasión.

En esta línea, el filósofo indio del siglo XX Jiddu Krishnamurti en su investigación sobre la inteligencia creativa del ser humano insistía y afirmaba con rotundidad lo siguiente: "Debido a que su percepción es siempre total, la inteligencia no puede separar al hombre del hombre, no puede poner al hombre contra la naturaleza, ... La misma naturaleza de la inteligencia es sensibilidad, y esta sensibilidad es amor, ... La compasión y la inteligencia marchan juntas; no están separadas".

La atención sanitaria, como la más humana de las ciencias, no puede estar al margen de esta dimensión global e interdependiente de la inteligencia compasiva. De hecho, lo que estamos proponiendo no es más que una revitalización de una visión, una fuerza y una vocación que siempre ha existido y se ha manifestado en muchos profesionales de la atención sanitaria a lo largo de la historia.

También podemos remarcar el incremento en el número de estudios científicos publicados en los últimos años que reflejan que la actitud empática y la acción compasiva pueden ser una competencia básica en la atención sanitaria en nuestro presente siglo XXI. Se ha visto que el incremento del sentimiento empático se relaciona con una mejor competencia clínica en nuestra relación con los pacientes. A nivel médico específicamente, mejora la anamnesis, la precisión diagnóstica y la dimensión educativa en salud que genera una disminución de la ansiedad y por tanto una mejor calidad de vida de nuestros pacientes^{5,6}. Así, una revisión sistemática y meta-análisis de estudios controlados randomizados publicado en 2014⁸, evidenció que la relación médico-paciente tiene un efecto pequeño pero significativo estadísticamente en los resultados de la atención médica, por lo que se recomienda profundizar en esta línea de investigación.

Como conclusión, tanto nuestra intuición filosófica como la evidencia que nos aporta la dimensión científica de las ciencias físicas y biológicas, nos permite vislumbrar la posibilidad y la capacidad del ser humano de manifestar una inteligencia compasiva fundamentada en una conciencia global e interdependiente de todos los fenómenos de la vida. Indudablemente, supondría un paso más, realmente importante, ya que puede ser una verdadera acción virtuosa fundamentada en una ética siempre global, que culminaría la excelencia de nuestra atención sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pellegrino E, Thomasma DC. A Philosophical Basis of Medical Practice. Toward a philosophy and ethic of the healing professions. New York. Oxford University Press, 1981, p. 63.
2. Salovey P, Mayer JD. Emotional Intelligence: Imagination, Cognition and Personality. New York: Basic Book, 1990, p. 185-211.
3. Goleman D. Emotional Intelligence. New York: Bantam Books, 1995.
4. Medina E. Conciencia global. Aspiración de la educación internacional. Investigación Educativa Duranguense. 2009, n° 10.
5. Ogle J, et al. Empathy is related to clinical competence in medical care. Medical Education 2013; 47: 824-33.
6. Kim SS, et al. The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. Eval Health Prof. 2004; 27: 237-51.
7. Hojat MH, Louis DZ, Markham FW et al. Physicians empathy and clinical outcomes for diabetic patients. Acad Med 2011; 86: 359-64.
8. Kelley JM, Kraft-Todd, Schapira L, et al. The influence of the patient-clinical relationship on healthcare outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2014; 9: e94207.
9. Bohm D. Wholeness and the implicate order. New York, Routledge & Kegan Paul, 1980.
10. Krishnamurti J. Aprender es vivir. Cartas a las escuelas. Gaia ediciones. 2013.



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

MUCHOS MÁS MOMENTOS...

a pesar del cáncer

En Daiichi Sankyo sabemos que, para las personas con cáncer, cada momento es importante. Por eso centramos nuestros esfuerzos en áreas con necesidades médicas no cubiertas. Y lo hacemos con pasión por la auténtica innovación y poniendo al paciente en el centro de todo lo que hacemos.

Nuestro propósito es contribuir a mejorar la calidad de vida y los estándares de atención en todo el mundo.

JUNTOS POR LOS PACIENTES. JUNTOS POR LOS QUE ESTÁN A SU LADO.

Effectiveness and safety of Palbociclib as first-line treatment in advanced breast cancer

MARTÍNEZ-BARROS H¹, SÁNCHEZ-CUERO M¹, MARTÍNEZ JÁÑEZ N², SENDRA GARCÍA A³, ÁLVAREZ-DÍAZ A¹

1 Department of Pharmacy, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

2 Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

3 Department of Pharmacy, Hospital Universitario Doctor Peset, Pharmacy, Valencia, Spain

Fecha de recepción: 25/09/2022 - Fecha de aceptación: 25/10/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400003>

SUMMARY:

Objective: Palbociclib was approved, combined with hormone therapy, as first-line treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) based on the results of the PALOMA-2 clinical trial. The objective of this study is to determine its effectiveness, safety, and adherence in real clinical practice in this indication in our institution.

Methods: We conducted a retrospective, longitudinal, single-centre study that included all patients who started palbociclib as first-line treatment for locally advanced or MBC between January 2018 and August 2019. Progression-free survival (PFS) was the primary endpoint of effectiveness. Adverse events (AE) and their grade, treatment modifications, and permanent discontinuations due to AE were the primary safety endpoints. Adherence was measured

according to the proportion of days covered (PDC).

Results: With a median follow-up of 21.7 months for the primary endpoint of effectiveness, a PFS of 27.4 months (95%CI: 15.5-35.5) was obtained compared to 27.6 (95%CI: 22.4-30.3) in the experimental cohort of PALOMA-2. Regarding its safety profile, despite a similar proportion of grade 3-4 AE (82.3% vs 79.3%) and permanent discontinuations due to AEs (13.7% vs 12.2%), cycle delays (84.4% vs 70.9%) and dose reductions (64.7% vs 39.4%) were higher compared to PALOMA-2. Medication PDC was 99.4%.

Conclusions: These results suggest that the effectiveness and safety of palbociclib as first-line treatment of locally advanced or MBC is similar to the reported in PALOMA-2, despite differences in the number of treatment modifications.

Keywords: Breast neoplasms, Medical Oncology, Antineoplastic agents, Drug-related side effects and adverse reactions, Safety.

Eficacia y seguridad de Palbociclib como tratamiento de primera línea en el cáncer de mama avanzado

RESUMEN:

Objetivo: Palbociclib fue aprobado, en combinación con terapia hormonal, como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico (CMM) o localmente avanzado con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, en base a los resultados del ensayo clínico PALOMA-2. El objetivo de este estudio es determinar su eficacia, seguridad y adherencia en la práctica clínica real en esta indicación en nuestro centro.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo, longitudinal y unicéntrico que incluyó a todas las pacientes que

iniciaron palbociclib como tratamiento de primera línea para el CMM o localmente avanzado entre enero de 2018 y agosto de 2019. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue la variable principal de la efectividad. Los efectos adversos (EA) y su grado, las modificaciones del tratamiento y las interrupciones permanentes debidas a EA fueron las variables principales de seguridad. La adherencia se midió según la proporción de días cubiertos (PDC).

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 21,7 meses para la variable principal de efectividad, se obtuvo una

SLP de 27,4 meses (IC 95%: 15,5-35,5) frente a 27,6 (IC 95%: 22,4-30,3) en la cohorte experimental de PALOMA-2. En cuanto a su perfil de seguridad, a pesar de una proporción similar de EA de grado 3-4 (82,3% frente a 79,3%) y de interrupciones permanentes debidas a EA (13,7% frente a 12,2%), los retrasos de inicio de los ciclos (84,4% frente a 70,9%) y las reducciones de dosis (64,7% frente a 39,4%) fueron mayores en comparación con PALOMA-2. La PDC de la fue del 99,4%.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que la efectividad y la seguridad de palbociclib como tratamiento de primera línea del CMM o localmente avanzado es similar a la obtenida en PALOMA-2, a pesar de las diferencias en el número de modificaciones del tratamiento.

Palabras clave: Neoplasias de mama, Oncología médica, Agentes antineoplásicos, Efectos secundarios y reacciones adversas relacionados con los medicamentos, Seguridad.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) was the most diagnosed cancer in the world in 2020, and it is estimated that it will be the second most diagnosed cancer in Spain in 2022, with 34,750 new cases¹. Hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative is the most common subtype of BC, accounting for around 60% of cases².

Although only 6% of patients present metastatic breast cancer (MBC) at the time of diagnosis³, many patients initially diagnosed at stages I-III will have advanced disease throughout the course of their disease⁴. In this setting, the therapeutic goal is palliative, and treatment is directed according to HR and HER2 expression, previous medical records, and the menopausal status of the patient⁵⁻⁷. Main clinical guidelines recommend cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK) in combination with hormonal therapy as first-line treatment in postmenopausal women with HR+, HER2-negative advanced BC. Combination with an aromatase inhibitor (AI) is preferred unless the patient relapsed during or within 12 months of adjuvant treatment with an AI, in which case fulvestrant is the recommended option. Premenopausal women should be treated the same way as postmenopausal women, adding ovarian suppression or ablation to the treatment. A remarkable exception is patients with a life-threatening, rapid metastatic progression, in whom chemotherapy is indicated since it achieves a more significant organ response. After stabilisation, it would be indicated to interrupt chemotherapy and maintain HT⁵⁻⁷.

CDKs have been one of the major advances in the treatment of MBC in recent years. Through inhibition of CDK4/6, they reduce cell proliferation by blocking cell progression from G1 to S phase of the cell cycle. Palbociclib was the first to be authorised in Europe, with the indication of treatment of HR+ and HER2-negative locally advanced or MBC in combination with an AI or fulvestrant, the latter in the case of women who have received prior hormone therapy⁸.

The phase III PALOMA-2 clinical trial^{9,10} was a multicenter, double-blind study that randomised 666 postmenopausal women with ER+ and HER2-negative locally advanced or MBC, not eligible for resection or curative radiotherapy who had not received prior systemic treatment for advanced disease, to receive either palbociclib+letrozole or placebo+letrozole.

In the first analysis, with a median follow-up of 23 months⁹, the study already achieved its primary endpoint of PFS improvement. In the updated analysis with a median follow-up of 37.6 months¹⁰, the median PFS were 27.6 (95% confidence interval (CI): 22.4-30.3) and 14.5 months (95%CI: 12.3-17.1), respectively; with a HR of 0.563 (95%CI: 0.461-0.687; $p < 0.000001$) favoring the palbociclib + letrozole arm. Overall survival (OS) results were presented at the American Society of Clinical Oncology 2022 annual meeting, with no statistical OS benefit¹¹.

Regarding its tolerability, the most common adverse effect (AE) was neutropenia (81.8%) followed by leukopenia (40.3%), fatigue (39.6%), arthralgia (37.6%), nausea (37.2%) and alopecia (33.6%). 79.3% of patients had grade 3 or 4 AEs, the most frequent being neutropenia (69.1%). 12.2% required permanent treatment discontinuation because of AEs^{9,10}.

Although real-world observational data on palbociclib as first-line treatment of HR+, HER2-negative locally advanced or MBC is increasing, there is a broad variability among the reported PFS and frequency of AE. None of these studies reports data on adherence¹²⁻¹⁶.

In a systematic review published in 2016¹⁷, three studies which analysed adherence to oral antineoplastic therapy in patients with BC were identified. In these studies, adherence varied between 69% and 100%. In the mentioned review, the authors observed a consistent association between poor adherence and worse clinical outcomes, including a lesser response to therapy and higher mortality¹⁷.

Once a drug is approved, it is administered to a heterogeneous group of patients with variable conditions, so extrapolating the data obtained in randomised clinical trials to clinical practice is challenging. Real-life data are essential to minimise this efficacy-effectiveness gap since they determine the effectiveness and tolerability of drugs in clinical practice, how other factors influence them, and also reveal the patterns of their use¹⁸.

This study aimed to evaluate the real-world effectiveness and tolerability of palbociclib as first-line treatment of HR+, HER-negative locally advanced or MBC and how it compares with the results from the PALOMA-2 trial, as well as estimate adherence to palbociclib in this setting.

METHODS

We conducted a retrospective, unicenter, longitudinal, observational study at a tertiary Hospital. All adult women with HR+ and HER2-negative locally advanced or MBC who started first-line treatment with palbociclib at Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, Spain) between January 2018 and August 2019 were included. Individual patient data were manually collected from electronic clinical records (ECR, HCIS®) and the Pharmacy dispensing system (Hospiwin®). The study received approval by the Hospital Universitario Ramón y Cajal Drug Research Ethics Committee (study ID 149/21).

The primary effectiveness outcome was PFS, defined as the time from the first dose of palbociclib to disease progression or death according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1 criteria¹⁸. A stratified analysis of PFS was also performed according to exposure to palbociclib (a relative dose intensity cut-off point of 85% was established) and inclusion and exclusion criteria for the PALOMA-2 trial. Secondary effectiveness outcomes were overall survival (OS), overall response rate (ORR), duration of response, and clinical benefit rate (CBR), defined as achieving a complete response (CR), partial response (PR) or stable disease for ≥ 24 weeks.

Safety outcomes were frequency and grade of AE according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0¹⁹ and frequency, reasons and time to dose reductions, cycle delays and permanent treatment discontinuations. We also calculated relative dose intensity, defined as the proportion between the dose administered during the treatment period –assuming that the patient takes 100% of dispensed doses– and the standard palbociclib regimen (125 mg once daily for three weeks, followed by one week off). Data on deaths potentially related to palbociclib were also collected.

Adherence was determined through dispensing records, using the proportion of days covered (PDC), defined as the proportion of days in which the patient has enough medication to take 100% of prescribed doses. It assumes that a patient cannot take medication that is not dispensed to her, and she correctly takes the dispensed doses²⁰. A patient was considered adherent when PDC was $\geq 80\%$.

Demographic and clinical variables were collected and presented similarly to the PALOMA-2 scientific paper. It is worth clarifying that multiple lesions in the same organ were counted as one metastatic site.

Categorical variables were analysed according to their absolute frequency. Quantitative variables were defined by the median and interquartile range (IR). All CI were defined as 95%. For comparison with clinical trial results, we used the aggregated results of PALOMA-2, published by Finn et al.^{8,9}. The Kaplan Meier method was utilised to estimate PFS curves. Survival curves were graphically compared with PALOMA-2. Subgroups PFS curves comparison was performed using the log-rank test. SPSS Statistics® (v28) was utilised to perform the statistical analyses.

RESULTS

Patients' demographic and clinical characteristics

A total of 51 women were included, with a median follow-up of 21.7 months for the primary endpoint. Baseline demographic and clinical characteristics are compared with the PALOMA-2 experimental cohort⁹ in Table 1. Six patients (11.8%) had relapsed during or within one year of completing adjuvant treatment with an AI, and 7 (13.7%) were premenopausal at the start of treatment; both were exclusion criteria for PALOMA-2.

At the end of the follow-up, 10/31/2021, 15 (29.4%) patients continued to receive palbociclib. All patients started palbociclib standard dosing (125 mg daily for three weeks, followed by one week off), mainly combined with letrozole (78.4%). Palbociclib was prescribed in other combinations to a lesser extent: with fulvestrant (9.8%), tamoxifen + goserelin for subsequent switch to letrozole (7.8%), exemestane (2.0%), and tamoxifen alone (2.0%).

Effectiveness

PFS was 27.4 months (95%CI: 15.5-35.5). Figure 1 shows the PFS curve compared to that obtained in the PALOMA-2 trial. PFS rate two years after initiation of treatment was 43% (95%CI: 29-57). There were no statistically significant differences in PFS when stratified by relative dose intensity, being 44.6 months (95%CI not estimable) for those who received a relative dose intensity $<85\%$ versus 23.2 months (95%CI 18.4-28.0) for those who received a dose $\geq 85\%$ ($p=0.257$) (Figure 2). There was also no significant difference between patients who met the inclusion criteria and none of the exclusion criteria for the PALOMA-2 trial, and patients who would have been excluded from this trial obtaining a PFS of 39.8 months (95% CI 19.5-60.1) versus 22.1 months (95%CI: 10.9-33.3) ($p=0.102$) (Figure 3).

At the end of the follow-up, the number of events required to calculate the median OS had not occurred. The 2-year survival rate after initiation of treatment with palbociclib was 88% (95%CI: 79-97). ORR was 39% (95%CI: 25-53), with a median duration of response of 22.0 months (95%CI: not estimable). CBR was 82% (CI95%: 72-93).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the real-world cohort and in the experimental arm of the PALOMA-2 trial.

Characteristic	Real-world cohort (N=51)	PALOMA-2 (N=444)
Age - median (IR or range) in years	60 (IR 49-70)	62 (range 30-89)
ECOG, n (%)		
0	28 (54.9)	257 (57.9)
1	11 (21.6)	178 (40.1)
2	0	9 (2.0)
Unknown	12 (23.5)	-
Stage at initial diagnosis, n (%)		
I	7 (13.7)	51 (11.5)
II	12 (23.5)	137 (30.9)
III	10 (19.6)	72 (16.2)
IV	19 (37.3)	138 (31.1)
Unknown	3 (5.9)	46 (10.4)
Histopathological classification, n (%)		
Ductal	40 (78.4)	356 (80.2)
Lobular	5 (11.1)	68 (15.3)
Other	2 (3.9%)	-
Unknown	4 (7.8%)	-
Type of recurrence, n (%)		
Locoregional	4 (7.8)	11 (2.6)
Distant	26 (51.0)	294 (66.2)
Newly diagnosed	21 (41.2)	139 (31.3)
Disease-free interval, n (%)		
Less than 12 months	13 (25.5)	99 (22.3)
More than 12	17 (33.3)	178 (40.1)
Newly diagnosed	21 (41.2)	167 (37.6)
Localisation of metastatic lesions, n (%)		
Visceral	19 (38.8)	214 (48.2)
No visceral	30 (61.2)	230 (51.8)
Bone only	22 (43.1)	103 (23.2)
Number of metastatic localizations, n (%)		
0, locally advanced	2 (3.9)	0
1	25 (49.0)	138 (31.1)
2	15 (29.4)	117 (26.4)
3	5 (9.8)	112 (25.2)
≥ 4	4 (7.8)	77 (17.3)
Previous adjuvant or neoadjuvant treatment, n (%)		
Chemotherapy	24 (47.1)	213 (48)
Neoadjuvant	9 (17.6)	54 (12.2)
Adjuvant	17 (33.3)	180 (40.5)
Hormonotherapy	24 (47.1)	249 (56.1)
Tamoxifen	16 (31.4)	209 (47.1)
Anastrozole	5 (9.8)	56 (12.6)
Letrozole	8 (15.7)	36 (8.1)
Exemestane	3 (5.9)	30 (6.8)
Fulvestrant	0	5 (1.1)

IR: Interquartile range; ECOG: Eastern Collaborative Oncology Group;
ER: Estrogen receptors; PR: progesterone receptors.

Safety

Regarding the safety profile of palbociclib, all patients experienced some AE, and 42 (82.3%) of them presented G3-4 AE. The most frequent G3-4 AE were neutropenia (72.5%), leukopenia (35.3%), thrombocytopenia (5.9%) and pneumonitis (5.9%). Despite the high incidence of neutropenia, a single patient (2.0%) developed febrile neutropenia, category G3. AE with a frequency greater than 10% and their grade are summarised in Table 2.

Regarding treatment modifications (Table 3), dose reductions were mainly due to neutropenia (69.7%), fatigue (9.1%) and mucositis (9.1%). In patients who required a second dose reduction, neutropenia (61.5%) was again the primary cause.

Table 2. Adverse effects present in at least 10% of the real-world cohort compared to the experimental arm of the PALOMA-2 trial.

Adverse event, n (%)	Real-world cohort (N=51)			PALOMA-2 (N=444)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	51 (100)	35 (68.6)	7 (13.7)	440 (99.1)	284 (64.0)	68 (15.3)
Neutropenia	46 (90.2)	31 (60.8)	6 (11.8)	179 (40.3)	255 (57.4)	52 (11.7)
Leukopenia	49 (96.1)	17 (33.3)	1 (2.0)	179 (40.3)	108 (24.3)	4 (0.9)
Anemia	34 (66.7)	0	1 (2.0)	117 (26.4)	25 (5.6)	1 (0.2)
Fatigue	27 (52.9)	0	0	176 (39.6)	10 (2.3)	0
Thrombocytopenia	26 (51.0)	3 (5.9)	0	87 (19.6)	6 (1.4)	1 (0.2)
Arthralgia	21 (41.2)	0	0	167 (37.6)	4 (0.9)	0
Back pain	18 (35.3)	0	0	104 (23.4)	7 (1.6)	0
Alopecia	11 (21.6)	0	0	149 (33.6)	0	0
Diarrhea	9 (17.6)	0	0	126 (28.4)	6 (1.4)	0
Nausea	8 (15.7)	0	0	165 (37.2)	1 (0.2)	0
Decreased appetite	8 (15.7)	0	0	75 (16.9)	3 (0.7)	0
Urinary tract infection	8 (15.7)	0	0	53 (11.9)	5 (1.1)	0
Dyspnea	7 (13.7)	1 (2.0)	0	73 (16.4)	6 (1.4)	0
Constipation	7 (13.7)	0	0	96 (21.6)	2 (0.5)	0
Stomatitis	7 (13.7)	0	0	140 (31.5)	5 (1.1)	0
Headache	6 (11.8)	0	0	103 (23.2)	2 (0.5)	0
Lower respiratory tract infections	6 (11.8)	2 (3.9)	0	-	-	-
Mucositis	6 (11.8)	0	0	-	-	-
Aspartate aminotransferase increased	6 (11.8)	0	0	53 (11.9)	13 (2.9)	

Table 3. Frequency and timing of treatment modifications in the real-world cohort and experimental arm of the PALOMA-2 trial.

	Real-world cohort (N=51)	PALOMA-2 (N=444)
First dose reduction, n (%)	33 (64.7)	175 (39.4)
Time to first dose reduction, days (IR or range)	90 (IR 54-240)	90 (range 28-785)
Second dose reduction, n (%)	13 (25.5)	(14.2)
Time to second dose reduction, months (IR)	14.0 (6.7-26.6)	-
Cycle delays, n (%)	41 (84.4)	315 (70.9)
Time to first cycle delay, months (IR)	1.9 (0.9-7.0)	-
Relative dose intensity, % (IR or range)	80.0% (IR 73.7-93.9%)	97.7 (range 57.2-109.5)

IR: Interquartile range

Figure 1. Comparison of Kaplan-Meier curves of progression-free survival among patients in real-world cohort and patients in the experimental and control arm of the PALOMA-2 trial.

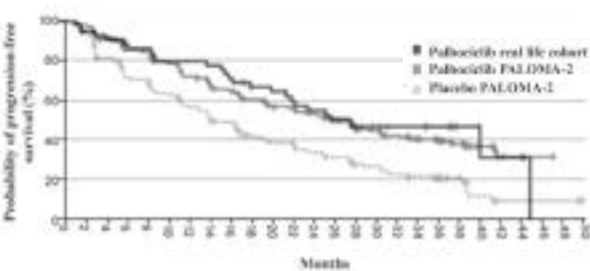


Figure 2. Kaplan-Meier curves of progression-free survival according to relative dose intensity.

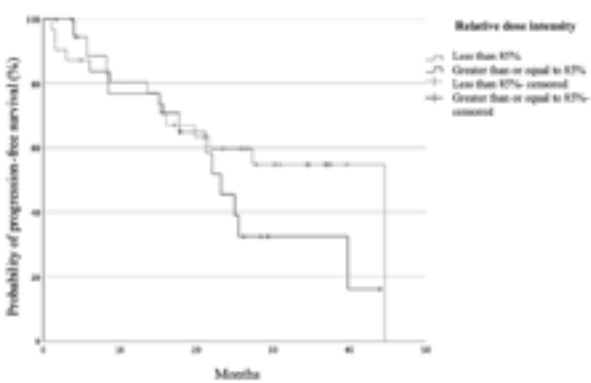
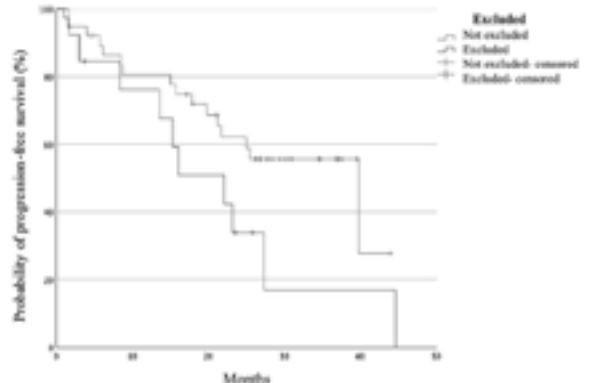


Figure 3. Kaplan-Meier curves of progression-free survival according to inclusion criteria for the PALOMA-2 trial.



Patients who experienced at least one delay due to AE had a median of 3 delays (IR 2 - 5). Neutropenia (82.9%), fatigue (9.8%), thrombopenia (7.3%) and aspartate aminotransferase increase (7.3%) were the main reasons for cycle delays.

During follow-up, there were 36 (70.6%) permanent treatment discontinuations. The main reason was disease progression in 24 patients (47.1%). In contrast, 7 (13.7%) were discontinued due to AE, 3 (5.9%) due to loss of follow-up at our hospital, one (2.0%) due to negative HR expression in a metastatic liver specimen and another (2%) due to personal reasons of the patient. The main reasons for permanent treatment discontinuations due to adverse effects were neutropenia (42.9%), pneumonitis (28.6%), fatigue (14.3%) and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) (14.3%). Two deaths possibly related to treatment were due to pneumonitis and PML.

Adherence

Median PDC was 99.4% (IR: 98.1-100%). All patients had adherence above $\geq 80\%$ and were considered adherent.

DISCUSSION

Our cohort presents demographic and baseline clinical characteristics similar to those of the experimental cohort of the PALOMA-2 trial. Nonetheless, it included premenopausal patients and patients who had progressed during or in the year following discontinuation of adjuvant treatment with AI, both exclusion criteria in PALOMA-2. Regarding concomitant hormone therapy, we included other combinations as first-line treatment of locally advanced MBC, with fulvestrant being the second most common after letrozole.

We obtained PFS results similar to PALOMA-2 (27.4 and 27.6 months, respectively). There is some variability in the effectiveness data obtained in other observational studies that seem to be due to heterogeneity, both in the size and characteristics of the populations studied and in the way the results are collected and expressed. García-Trevijano et al.¹¹ obtain a PFS for palbociclib as first-line treatment of 18.77 months (95%CI: 16.6-NE), a lower result probably influenced by the small sample size since only six patients received palbociclib as first-line treatment. Sampedro et al.¹² obtain a PFS of 22 months (95%CI 17.7-26.3%), also lower, possibly justified by older age, and a greater number of patients who received previous chemotherapy for localised disease or who presented with visceral involvement. The largest cohort (754 patients) reporting real-life median PFS data for palbociclib as first-line treatment for locally advanced or MBC is the study by Brufsky et al.¹³. Using the Flatiron Health Analytics database, they report a PFS of 20.0 months (95% CI 17.3-23.3). Some factors that may justify a lower PFS are older age, patients with poorer functional status (6% of patients had an ECOG ≥ 2), and the greater variability in care practice given the large number of centres and, therefore, professionals involved. The relatively high number of missing or unknown data should also be outlined.

Regarding the safety profile of palbociclib, despite a similar incidence of G3-4 AE and permanent discontinuations due to AEs, we observe more dose delays and dose reductions due to AE compared to PALOMA-2, resulting in a lower median relative dose intensity. Wilkie et al.¹⁴ and Beachler et al.¹⁵ also present a higher frequency of dose reductions and delays compared to PALOMA-2, although in both cases, their incidence is lower than in our cohort. These differences could

respond to different management of AE in clinical practice, which could be more conservative given the limited experience in the use of these drugs, or they could be related to the persistence of AE over time and the aim of a higher quality of life in patients with a palliative treatment objective. We do not know if including patients who would not be eligible for the PALOMA-2 trial could influence this. However, our results and those obtained by Wilkie et al. -SLP 26.4 months¹⁴ and Beachler et al.¹⁵ -SLP at two years of 64.9%-show that a lower overall drug exposure does not seem to compromise treatment effectiveness. Also, we did not find differences in PFS according to relative dose intensity, and neither Wilkie et al., who analysed whether patients obtained different PFS results depending on the dose finally tolerated.

Remarkably, two deaths were considered potentially related to palbociclib. One was caused by pneumonitis, for which the FDA issued a safety alert because of severe cases and deaths related to palbociclib²¹. PML caused the other, a rare pathology that occurs almost exclusively in immunosuppressed individuals and is related to the use of immunomodulatory and immunosuppressive drugs, including other antineoplastic drugs and with malignancy, although mainly haematological²², so there is some biological plausibility that the development of PML could be related to palbociclib-induced neutropenia and leukopenia. As a contributing factor, the patient was diagnosed with systemic sclerosis and was treated with cyclophosphamide nine months before the onset of PML.

Adherence to treatment with palbociclib was extremely high. There is high variability in the adherence rates reported in oncology patients, which may be justified by the different populations and study drugs and the different measurement instruments used. Partridge et al.²³, in a study in patients with localised stage BC treated with capecitabine, obtained an adherence rate of 78%, with up to 25% of patients presenting adherence of less than 80%. The measurement method used was electronic monitoring devices, which are more accurate than dispensing registers. Therefore, adherence may have been overestimated in our study. However, it would not be possible to discard that greater treatment tolerability could justify better adherence in our study, the influence of a different clinical scenario (early and advanced disease, respectively), and the age of the patients since Partridge et al. only included patients over 65 years of age.

Regarding the study's main limitations, it is worth highlighting those inherent to retrospective studies, such as the inability to recover past data or insufficiently documented events. This may have influenced the type and number of AE reported since documentation of patient-reported adverse events, such as diarrhoea, nausea, or vomiting, may be underrepresented in comparison with laboratory results automatically registered in the ECR. Although there is a high number of ECOG statuses missing, those patients likely had a good performance status (ECOG 0-1) as the hospital treatment protocol only allowed its use in that setting. The small sample size corresponding to a single-centre may influence the external validity of the results. Median follow-up, although sufficient to obtain results concerning PFS, did not allow conclusions to be drawn about the effect of palbociclib on OS. It is also worth noting that up to 29.4% of the sample was still receiving treatment at the end of follow-up, which translates into a high number of patients censored towards the end of the PFS curve, preventing us from observing

whether there is a proportion of patients with high response in terms of PFS to palbociclib. Finally, another limitation would be adherence measurement by a single measurement method. It is considered that an optimal assessment of adherence should combine at least two methods in order to overcome their respective limitations, preferably dispensing records together with an adherence questionnaire¹⁴. As this was a retrospective study, it was not possible to assess adherence using questionnaires, which could have allowed the detection of qualitative adherence problems (e.g., difficulty swallowing, management of adverse effects) that cannot be detected using dispensing records.

As strengths, to the authors' knowledge, this study would present the largest sample size and the most extended follow-up published in the Spanish population to date. Second, it encompasses a homogeneous population since all patients received palbociclib as first-line treatment for HR+ and HER2-negative locally advanced or MBC. Finally, by including all patients who were dispensed at least one dose of palbociclib, selection biases are minimised, and, therefore, it faithfully reflects the real-life experience of our centre with this drug as first-line treatment.

CONCLUSION

This study's results add to published literature on real-life experience with palbociclib as first-line treatment of HR+ and HER2-negative locally advanced or MBC, providing evidence that the benefit demonstrated in randomised clinical trials translates to routine clinical practice.

Palbociclib's safety profile in clinical practice was generally consistent with the results of PALOMA-2 and in line with published observational studies, including severe cases of pneumonitis. Despite differences in treatment modifications, they did not appear to affect treatment effectiveness.

Adherence to palbociclib treatment was high, reflecting its good tolerability and acceptability among patients.

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

Contributorship Statement: All authors made substantial contributions to this manuscript. Conceptualisation and design: All authors. Data collection: HM. Data interpretation: HM, MS. Writing –original draft preparation: HM. Writing –review and editing: all authors. HM is acting as guarantor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica, (SEOM). Las cifras del cáncer en España. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2022. Available: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf. [Accessed Mar 2022].
2. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, et al. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999- 2004. *Breast J* 2009;15:593-602.
3. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. 2022; Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. [Accessed Apr 2022].
4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *The New England journal of medicine* 2017 Nov 9; 377(19): 1836-1846.

5. National Cancer Comprehensive Network. Breast Cancer version 2.2022. 2022; Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. [Accessed Apr 2022].
6. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32:1475-95.
7. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:3959-3977.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ibrance 100 mg cápsulas duras. 2016; Available: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147003/FT_1161147003.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto. [Accessed Mar 2022].
9. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
10. Rugo H, Finn R, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174:719-729.
11. Pfizer. Pfizer Announces Overall Survival Results from Phase 3 PALOMA-2 Trial of IBRANCE® (palbociclib) for the First-Line Treatment of ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer. 2022; Available: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-overall-survival-results-phase-3-paloma-2> [Accessed Jun 2022].
12. García-Trevijano Cabetas M, Lucena Martínez P, Jiménez Nacher I. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharm* 2021;43(4):893-899
13. Sampedro T, Pampin R, Barbazan J, et al. Observational real-world data with palbociclib associated to hormone therapy for advanced breast carcinoma. *Farm Hosp* 2021;45(6):329-334.
14. Brufsky A, Liu X, Li B, et al. Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practice. *Targ Oncol* 2021;16(5):601-611.
15. Wilkie J, Schickli MA, et al. Progression-Free Survival for Real-World Use of Palbociclib in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020;20(1):33-40.
16. Beachler DC, de Luise C, Jamal-Allial A, et al. Real-world safety of palbociclib in breast cancer patients in the United States: a new-user cohort study. *BMC Cancer* 2021;21(1):97.
17. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist* 2016;21:354-76.
18. Lamas Díaz MJ, Zarra Ferro I. Investigación y evaluación de resultados en salud (datos de vida real). En: Martínez Sesmero JM, Calleja Hernández MÁ, editores. *Manual de Investigación e Innovación para residentes en Farmacia Hospitalaria*. Madrid; 2017: 41-59.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2008;45:228-247.
20. National Cancer Institute. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, v5.0. 2017; Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. [Accessed Mar 2022].
21. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017.
22. Food and Drugs Administration. La FDA advierte sobre la inflamación pulmonar poco frecuente, pero grave con Ibrance, Kisqali y Verzenio para el cáncer de mama. 2019; Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-sobre-la-inflamacion-pulmonar-poco-frecuente-pero-grave-con-ibrance-kisqali-y-verzenio>. [Accessed Mar 2022].
23. Korálnik I. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. En: Ted. W. Post, editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2021. Available at: <https://www.uptodate.com/>. [Accessed Dec 2022].
24. Partridge AH, Archer L, Hudis C, et al. Adherence and Persistence With Oral Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Early-Stage Breast Cancer in CALGB 49907: Adherence Companion Study 60104. *J Clin Oncol* 2010;28:2418-22.



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

Remdesivir en COVID-19: Análisis de efectividad en vida real

CLARAMUNT GARCÍA R¹, LUCÍA MUÑOZ CID C², ALARCÓN PAYER C³

1Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real, España.

2Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, España.

3Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España.

Fecha de recepción: 5/12/2022 - Fecha de aceptación: 30/12/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400004>

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia del remdesivir más tratamiento estándar versus el tratamiento estándar utilizado en la práctica clínica diaria en pacientes hospitalizados con neumonía grave causada por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados con PCR positiva al SARS-CoV-2 de abril de 2020 a mayo de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se analizaron dos grupos de pacientes, uno tratado con remdesivir más terapia estándar (grupo 1) y el otro con terapia estándar (grupo 2). Variables medidas: tiempo de hospitalización, mortalidad, uso de corticoides, antibióticos, tocilizumab y mejoría de los valores de los parámetros analíticos (GPT, GOT, PCR, Dímero D).

Resultados: Se analizaron 35 pacientes. En el grupo 1 (19 pacientes) la media de edad fue de 59 años. La media de días desde el inicio de los síntomas hasta que eran hospitalizados fue de 4 días. El 88% se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización de 16 días. En el grupo 2 (16 pacientes) la media de edad fue de 69 años. La media de días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue de 6 días. El 94% de los pacientes del grupo 2 se recuperaron y el tiempo medio de hospitalización de 13 días.

Conclusiones: No se observaron beneficios clínicos en cuanto al uso de remdesivir más terapia estándar en comparación con el uso de terapia estándar solo.

Palabras clave: **remdesivir, covid-19, hospitalización, eficacia.**

Remdesivir in COVID-19: Real-life effectiveness analysis

SUMMARY:

Objectives: To evaluate the efficacy of remdesivir plus standard treatment versus standard treatment used in daily clinical practice in hospitalized patients with severe pneumonia caused by SARS-CoV-2.

Material and methods: Prospective observational cohort study in hospitalized patients with SARS-CoV-2 positive PCR from April 2020 to May 2021 in a tertiary hospital. Two groups of patients were analyzed, one treated with remdesivir+standard therapy

(group 1) and the other with standard therapy (group 2). Variables measured: hospitalization time, mortality, use of corticosteroids, antibiotics, tocilizumab and improvement in the values of analytical parameters (GPT, GOT, CRP, D-Dimer).

Results: Thirty-five patients were analyzed. In group 1 (19 patients) the mean age was 59 years. The mean number of days from the onset of symptoms until hospitalization was 4 days. Eighty-eight percent recovered,

with a mean hospitalization time of 16 days. In group 2 (16 patients) the mean age was 69 years. The mean number of days from the onset of symptoms to admission was 6 days. Ninety-four percent of patients in group 2 recovered and the mean hospitalization time was 13 days.

Conclusions: No clinical benefits were observed for the use of remdesivir plus standard therapy compared to the use of standard therapy alone.

Keywords: **remdesivir, covid-19, hospitalization, efficacy.**

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia importante de patógenos humanos y animales. A finales del año 2019, se identificó un nuevo coronavirus como agente causante de un brote de neumonía en la ciudad china de Wuhan. Este nuevo virus se propagó rápidamente, lo que resultó en una pandemia mundial. La enfermedad que produce este coronavirus se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), aunque también se la conoce como COVID-19¹.

Hasta el 28 de octubre de 2022, se han notificado más de 600 millones de casos de COVID-19 y aproximadamente 6.5 millones de muertes². Es por ello por lo que durante este tiempo se ha hecho especial inversión de tiempo y recursos en investigar qué medicamentos pueden ser eficaces contra este virus. De hecho, el planteamiento óptimo para el tratamiento de la COVID-19 ha ido cambiando desde el inicio de la pandemia hasta el día de hoy. De esta manera, los datos publicados parecen que muestran un beneficio en la mortalidad con dexametasona, así como con tocilizumab o baricitinib y un posible beneficio clínico con remdesivir³.

Remdesivir fue el primer fármaco antiviral cuya aprobación fue recomendada tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19⁴. Aún así, el papel de éste en esta indicación es controvertido, y todavía está en investigación. De hecho, en noviembre de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una recomendación condicional inicial sugiriendo no utilizar este fármaco para pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Esta recomendación se fundamenta en los resultados de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que estaban disponibles en ese momento, con 7333 participantes hospitalizados por COVID-19⁵. No obstante, tras la actualización de la guía de la OMS se hace una nueva recomendación para el uso de remdesivir para pacientes con enfermedad no grave pero con alto riesgo de hospitalización³.

Remdesivir es un profármaco de nucleótidos que actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN pacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2⁵. Esta actividad llevó a su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en ausencia de cualquier tratamiento eficaz. Sin embargo, la farmacología y farmacocinética de remdesivir dentro de las vías respiratorias y otros órganos infectados de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 sigue siendo en gran parte desconocido⁶.

Por todo ello, el objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de remdesivir versus el tratamiento estándar utilizado en la práctica clínica diaria en pacientes hospitalizados con neumonía grave producida por la COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados con COVID-19 desde abril de 2020 hasta marzo de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se analizaron dos grupos de pacientes, uno tratado con remdesivir y otro tratado con la terapia estándar utilizada en el hospital. Para evaluar la efectividad de remdesivir frente a terapia estándar se midieron las siguientes variables: sexo, edad,

comorbilidades, tiempo medio de recuperación, duración media de la hospitalización, mortalidad, media de días recibiendo oxígeno, mejoría de los síntomas, utilización de corticoides, tocilizumab y antibióticos, y la normalización de los valores de parámetros analíticos como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), niveles de ferritina, dímero D (DD), aclaramiento de creatinina (CLCr), Alanina Aminotransferasa (ALT), Aspartato Aminotransferasa (AST), Lactato Deshidrogenasa (LDH), saturación de oxígeno en ambiente, infiltración pulmonar, disnea e ingresos en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

Los datos se extrajeron de la historia clínica digital (Diraya®) y del programa de prescripción electrónica (Athos Prisma®), y fueron recogidos en una hoja Excel® de elaboración propia.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 35 pacientes hospitalizados con infección SARS-CoV-2 confirmada por PCR. De estos, 19 recibieron como tratamiento Remdesivir (Grupo 1) y 16 recibieron el tratamiento estándar (Grupo 2).

En la siguiente tabla (Tabla 1) vienen recogidas las características basales de ambos grupos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Remdesivir (n=19)	Estándar (n=16)
Sexo		
Hombre - n (%)	13 (68.4%)	8 (50%)
Mujer - n (%)	6 (31.6%)	8 (50%)
Edad (años)	59 (37-82)	69 (46-90)
Comorbilidades - n (%)		
Cardiovascular	11 (57.9%)	11 (68.8%)
Diabetes Mellitus tipo 2	5 (26.3%)	2 (12.5%)
Respiratoria	6 (31.6%)	6 (37.5%)
Otros	9 (47.4%)	8 (50%)
Sin comorbilidades	1 (5.3%)	2 (12.5%)

En el grupo de remdesivir, la media de días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de +4 (-2 a +7) días, al igual que desde la PCR positiva hasta el ingreso que fue de +4 (-1 a +6) días. En este grupo, el 94.74% presentaron neumonía bilateral, el 84.2% disnea, el 84.21% infiltración pulmonar. Respecto al tratamiento de soporte, el 84.21% necesitó oxigenoterapia de bajo flujo, el 84.21% recibió corticoides, el 87.50% dexametasona, el 21.05% tocilizumab, el 84.21% cefalosporinas y el 94.74% macrólidos.

En el grupo de tratamiento estándar, la media de días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de +6 (-6 a +17) días, mientras que desde la PCR positiva hasta el ingreso fue de +4 (0 a +11) días. En este grupo, el 68.75% presentaron neumonía bilateral, el 68.75% disnea y el 81.25% infiltración pulmonar. Respecto a la terapia de soporte, el 87.5% necesitó oxigenoterapia bajo flujo, el 87.50% recibió corticoides, el 93.3% se trató con dexametasona, el 37.50% con tocilizumab, el 93.75% con cefalosporinas y el 75% con macrólidos.

Respecto a los parámetros analíticos, estos están recogidos en las Tablas 2 (parámetros al ingreso en el grupo de remdesivir), 3 (parámetros al ingreso en el grupo de terapia estándar), 4 (parámetros al alta en el grupo de remdesivir) y 5 (parámetros al alta en el grupo de terapia estándar).

De esta manera, en el grupo del remdesivir al ingreso hospitalario el 42% de los pacientes tenían las enzimas hepáticas (AST y ALT) por encima del límite superior de la normalidad (LSN), un 56% presentaba linfopenia, la LDH estaba elevada en el 71% de los casos, el DD en el 50% y la PCR en el 100% de los pacientes. No obstante, al alta el 67% (un 25% más que al ingreso) todavía tenía la ALT elevada aunque tan solo un 27% (un 15% menos que al ingreso) estaba por encima del LSN (Límite Superior de Normalidad). La linfopenia persistía únicamente en el 17% (39% menos que en el ingreso) de los pacientes, la LDH elevada en el 46% (un 25% menos que en el ingreso), el DD en el 47% (3% menor que en el ingreso) y la PCR continuaba elevada en el 59% (41% menos que en el ingreso) de los casos.

Por otra parte, en el grupo que recibió solo la terapia estándar al ingreso hospitalario el 19% de los pacientes tenían AST por encima del LSN y un 50% la ALT, un 44% presentaba linfopenia, la LDH estaba elevada en el 75% de los casos, el DD en el 69% y la PCR en el 88% de los pacientes. No obstante, al alta el 43% (24% más que al ingreso) todavía tenía la ALT elevada aunque tan solo un 17% (33% menos que al ingreso) estaba por encima del LSN. La linfopenia persistía únicamente en el 25% (19% menos que al ingreso) de los pacientes, la LDH elevada en el 56% (19% menos que al ingreso), el DD se mantuvo en el 75% y la PCR continuaba elevada en el 36% (52% menos que al ingreso) de los casos.

En el grupo del remdesivir, después de 5 días de tratamiento con este medicamento la media del % saturación de oxígeno fue de 96%, el 26% requirió UCI, en el 84.21% se produjo una mejoría de los síntomas. El 88% de los pacientes se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización de 16 (9-47) días. En el momento de cierre del estudio, 2 pacientes continuaban ingresados.

En el grupo de tratamiento estándar, después de 5 días de tratamiento estándar la media del % saturación de oxígeno fue de 95%, el 35% requirió UCI y se produjo una mejoría de los síntomas en el 86% de los pacientes. El 94% de los pacientes se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización fue de 13 (3-29) días.

En el momento de cierre del estudio habían fallecido 4 pacientes, 3 en el grupo del remdesivir y 1 en el grupo de terapia estándar.

Tabla 2. Parámetros analíticos en el grupo remdesivir al ingreso hospitalario.

Paciente	ClCr (ml/min)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/μL)	DD (μg/mL)
1	75	17	52	237.5	-	-	1880	19026
2	81	18	31	71	-	295	720	136
3	>90	20	35	359.2	-	316	790	2090
4	72	13	40	123.3	-	347	800	560
5	81	62	54	46.3	-	-	1.250	377
6	>90	20	25	112.4	-	294	660	596
7	>91	13	23	50.1	263	193	1100	461
8	41	54	74	115.1	-	-	930	3326
9	>90	152	69	59.7	-	204	1680	179
10	>90	44	35	18	-	287	660	292
11	93	82	33	27	331	239	860	577
12	86	42	36	78.4	764	269	850	1320
13	>90	23	44	99.2	-	309	1150	303
14	90	41	39	52.9	-	298	1170	476
15	90	25	31	44.7	-	-	380	615
16	65	120	100	322.4	-	612	1290	1304
17	82	21	18	273.7	-	461	1420	22477
18	>90	68	114	28.3	1012	297	1620	494
19	56	73	83	94.3	-	209	590	206

Tabla 3. Parámetros analíticos en el grupo de terapia estándar al ingreso hospitalario.

Paciente	ClCr (ml/min)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/μL)	DD (μg/mL)
1	80	12	16	17	-	-	1.010	708
2	72	34	44	109.6	-	327	580	684
3	60	35	31	23.3	563	243	930	163
4	52	18	25	50.9	-	290	850	864
5	33	81	63	326.7	-	418	1090	817
6	46	41	52	68.8	-	283	1130	666
7	70	15	22	4.7	-	180	1270	405
8	23	17	44	177.3	-	304	480	882
9	138	54	62	46.3	-	-	1250	377
10	73	20	35	135.8	-	285	1000	2348
11	79	22	32	43.5	315	260	640	1422
12	52	27	52	19.1	754	366	1830	1468
13	92	63	58	93.7	538	246	2040	438
14	46	31	44	0.1	-	-	1640	814
15	66	17	34	264	785	438	790	1454
16	90	18	23	16.8	547	-	630	191
17	82	21	18	273.7	-	461	1420	22477
18	>90	68	114	28.3	1012	297	1620	494
19	56	73	83	94.3	-	209	590	206

ClCr=aclaramiento de creatinina, ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, DD= dímero D, "-"=sin datos.

Tabla 4. Parámetros analíticos en el grupo de remdesivir al alta hospitalaria

Paciente	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/μL)	FG (mL/min/1.73 m²)	DD (μg/mL)
1	15	26	1316	3715	-	590	59	34654
2	64	305	145.8	498	438	500	>90	6013
3	34	31	205.5	-	528	1730	>90	7293
4	25	24	51.7	422	396	1.190	>90	497
5	129	56	2.5	1531	253	2.090	>90	764
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	61	43	4	529	152	1300	>90	404
8	12	19	100.2		300	1.040	77	1002
9	107	28	1.3	476	-	2170	89	198
10	219	52	1.6	2817	291	3620	>90	274
11	-	-	1.4	430	215	1140	>90	212
12	121	38	2.2	496	224	1280	>90	1408
13	45	27	6.6	-	-	1770	85	14
14	81	26	9.5	1891	191	2250	>90	6773
15	47	31	10	1288	228	270	>90	133
16	31	22	6.3	570	223	2380	>90	367
17	-	-	-	-	-	8710	>90	-
18	-	-	5	585	-	1040	>90	525
19	64	24	30.8	710.1	226	1720	83	358

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, FG= filtrado glomerular, DD= dímero D, “-”=sin datos.

Tabla 5. Parámetros analíticos en el grupo de terapia estándar al alta hospitalaria

Paciente	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/μL)	FG (mL/min/1.73 m²)	DD (μg/mL)
1	24	-	126	736	-	1030	46	154
2	53	22	5.4	594	219	1.600	-	684
3	-	-	5.1	1108	301	2430	85	348
4	12	14	3.6	145	215	930	>90	796
5	51	31	5.8	244	358	1490	58	578
6	36	32	1.2	-	271	720	59	3552
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	3.8	215	132	880	70	388
9	129	56	2.5	1531	253	2180	>90	764
10	-	-	-	>2000	-	2040	49	3435
11	90	31	2.3	-	296	1360	>90	1117
12	-	-	0.5	1192	201	2350	64	1122
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	1.8	491	-	1340	79	6527
16	-	-	-	-	-	-	-	-

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, FG= filtrado glomerular, DD= dímero D, “-”=sin datos.

DISCUSIÓN

En este análisis de pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 en vida real no se observaron beneficios clínicos en cuanto a utilizar remdesivir durante 5 días con o sin medicación concomitante frente a utilizar el tratamiento estándar establecido en la práctica clínica diaria de un hospital de tercer nivel.

Respecto a los resultados obtenidos respecto a la tasa de recuperación, estos no dejan de ser dispares respecto a los obtenidos en otros estudios, como los reflejados en el metaanálisis de Angamo MT, et al.⁷. Según este metaanálisis, el tratamiento con remdesivir se asoció con un aumento estadísticamente significativo del 29% en la tasa de recuperación respecto al grupo control en el día 14 y el tratamiento con remdesivir se asoció a una reducción del 37% de la mediana del tiempo de recuperación en comparación con grupo estándar. Sin embargo, en nuestro estudio la tasa de recuperación fue mayor en el grupo con tratamiento estándar y la media del tiempo de hospitalización para ambos grupos fue similar. No obstante, los resultados obtenidos en cuanto a la necesidad de oxígeno suplementario fueron similares a los de Angamo MT, et al., donde no hubo diferencias entre ambos grupos.

Acorde a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podría decirse que remdesivir no tiene un efecto significativo en los pacientes con COVID-19 que están con oxígeno suplementario, como ya concluyó el ensayo Solidarity⁸.

Dado el pequeño número de muertes, no se pueden sacar conclusiones ni comparaciones respecto a otros estudios.

CONCLUSIONES

A pesar de que algunos datos obtenidos podrían ser contradictorios a los de otros estudios publicados, remdesivir podría ser efectivo frente a la infección por COVID-19. Por ello, se necesitan más estudios de investigación para aclarar el efecto beneficioso del tratamiento con remdesivir, especialmente en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020). no abstract available
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [online database]. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://covid19.who.int>, accessed 28 October 2022). Website
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Guidelines Review Committee, WHO Headquarters (HQ). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8965332/pdf/dddt-16-827.pdf>
5. Ficha técnica remdesivir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325414/pdf/15010_2021_Article_1671.pdf
7. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection* (2022) 50:27–41.
8. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022 May 21;399(10339):1941–1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. Epub 2022 May 2. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 14;: PMID: 35512728; PMCID: PMC9060606.



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

Factores relacionados con resultados negativos asociados a la medicación en enfermedades infecciosas. Estudio exploratorio

PEREIRA-CÉSPEDES A¹

¹ Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Centro Nacional de Información de Medicamentos (Costa Rica)

Fecha de recepción: 28/11/2022 - Fecha de aceptación: 06/12/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400005>

RESUMEN

Objetivo: Analizar factores relacionados con resultados negativos asociados a la medicación en enfermedades infecciosas, a partir del servicio de seguimiento farmacoterapéutico, que permita tener un perfil de estos.

Método: Estudio exploratorio, descriptivo y retrospectivo. Para el análisis estadístico se realizaron distribuciones de frecuencias (proporciones y porcentajes), medidas de tendencia central y dispersión, prueba U de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Resultado: Un total de 17 pacientes con enfermedades infecciosas, en seguimiento farmacoterapéutico con el método Dáder, fueron incluidos. La edad media fue de 48.24 años (desviación típica de 25.675 años). De ellos, 58.82% corresponden a mujeres. La media de utilización de medicamentos fue 5.65 (desviación típica de 4.271).

Se identificaron un total de 17 enfermedades infecciosas,

60 intervenciones farmacéuticas y 53 resultados negativos asociados a la medicación en el 100% de los pacientes, destacando la ineffectividad cuantitativa (41.50%).

Se destaca una relación lineal estadísticamente significativa entre el número de resultados negativos asociados a la medicación y el número de intervenciones farmacéuticas ($r_s = 0.556$, $p < 0.05$). Sin embargo, no se encontró relación lineal estadísticamente significativa entre edad ($r_s = 0.340$, $p = 0.181$), el número de problemas de salud ($r_s = 0.412$, $p = 0.100$), el número de medicamentos ($r_s = 0.423$, $p = 0.090$) con el número de resultados negativos, respectivamente.

Conclusión: Se evidencia la asociación entre el número de intervenciones farmacéuticas (principal factor) y el número de resultados negativos asociados a la medicación para la muestra estudiada.

Palabras clave: Atención farmacéutica, Enfermedades infecciosas, Revisión de medicación, Educación en farmacia.

Factors related with negative outcomes associated with medications in infectious diseases. Exploratory study

SUMMARY:

Objective: To analyse factors related to negative outcomes associated with medication in infectious disease under medication review with follow-up in order to profile these outcomes.

Method: Exploratory, descriptive and retrospective study. For the statistical analysis, frequency distributions (proportions and percentages), measures of central tendency and dispersion, Mann-Whitney U test and Spearman's Rho correlation coefficient were used.

Results: A total of 17 patients with infectious diseases under medication review with follow-up using Dáder method were included. The mean age was 48.24 years (standard deviation 25.675 years). Of these, 58.82% were female. The mean drug use was 5.65 (standard deviation 4.271).

A total of 17 infectious diseases, 60 pharmacist's interventions and 53 negative outcomes associated with medication were identified in 100% of patients, with quantitative ineffectiveness

(41.50%) standing out.

A statistically significant linear relationship was found between the number of negative outcomes and the number of pharmacist's interventions ($r_s = 0.556$, $p < 0.05$). However, no statistically significant linear relationship was found between: age ($r_s = 0.340$, $p = 0.181$), number of health problems ($r_s = 0.412$, $p = 0.100$), number of medications ($r_s = 0.423$, $p = 0.090$) with the number of negative outcomes, respectively.

Conclusion: The association between the number of pharmaceutical interventions (main factor) and the number of negative outcomes associated with medication is evident for the sample studied.

Keywords: Pharmaceutical services, Infectious disease, Medication review, Education, Pharmacy.

Alfonso Pereira-Céspedes · Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio (CIMED-Costa Rica) Montes de Oca, San José, CP: 11501-2060 Costa Rica

alfonso.pereiracespedes@ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas representan un importante problema de salud a nivel global¹⁻³. Estas enfermedades se definen como “las manifestaciones clínicas (signos y síntomas), causados por el daño de un agente infeccioso (por ejemplo, priones, virus, bacterias, eucariotas) y/o la inflamación resultante producida por la respuesta del huésped¹”.

En Costa Rica desde inicios del año 2020, la atención de la salud ha tenido gran énfasis en la pandemia por enfermedad COVID-19. Sin embargo, coexiste con otras enfermedades transmisibles tales como VIH/SIDA, Tuberculosis, influenza y otros virus respiratorios⁴. Asimismo, se reporta un aumento en casos de resistencia antimicrobiana a antibióticos (*Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* y *Escherichia coli*) según datos del Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaeróbica de la Universidad de Costa Rica.

A nivel nacional no existe a la fecha una definición de seguimiento farmacoterapéutico (SFT), por lo que se consideró la propuesta por Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria: “el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales sanitarios, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente^{5,6}”.

Los RNM se definen como “un resultado negativo en la salud del paciente, no adecuado al objetivo de la farmacoterapia, asociado o que puede estar asociado a la utilización de medicamentos⁵”. Para efectos de este estudio se clasificaron de acuerdo con Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, a saber: problema de salud no tratado, efecto de medicamento innecesario, ineffectividad no cuantitativa, infectividad cuantitativa, inseguridad no cuantitativa e inseguridad cuantitativa⁵.

Diferentes factores se han asociado con la ocurrencia de PRM en enfermedades infecciosas tales como: edad, sexo, polimedicación y presencia de comorbilidades². Los PRM pueden causar la aparición de un RNM⁵. La identificación de estos factores es importante en la reducción de efectos indeseados de los PRM/RNM en los pacientes².

Por otra parte, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica ha sido pionera y líder en el desarrollo de la Atención Farmacéutica en el país (investigación, docencia y acción social), destacándose la oferta académica desde el año 2012 de la Maestría Profesional en Atención Farmacéutica. Una de las asignaturas de este máster donde se desarrollan las competencias necesarias⁷ para brindar el servicio de SFT con el método de Dáder es “Atención Farmacéutica en enfermedades infecciosas”.

El presente estudio tiene como objetivo el analizar los factores relacionados con RNM en enfermedades infecciosas, a partir de servicio de SFT, que permita tener un perfil de estos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio exploratorio, descriptivo y retrospectivo en 17 pacientes con enfermedades infecciosas. Los pacientes fueron seleccionados mediante muestreo por conveniencia.

Recolección de datos

Los datos se recolectaron, de manera confidencial, a partir de una base de casos clínicos de SFT en enfermedades infecciosas (Hoja de Cálculo Microsoft® Excel para Mac, versión 16.67) codificada de manera anónima.

Cada caso clínico fue desarrollado por un estudiante (farmacéutico) de la asignatura “Atención Farmacéutica en enfermedades infecciosas” de la Maestría Profesional en Atención Farmacéutica de la Universidad de Costa Rica.

El estudiante (farmacéutico) ofertó el SFT, mediante una adaptación del método Dáder, a un paciente que necesitó del servicio, de octubre a diciembre del 2015 (tres meses), como parte de una estrategia didáctica de esta asignatura (análisis de caso como proyecto). El método Dáder es un método de SFT desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada^{5, 8}.

Estos casos clínicos incluyeron pacientes (derivados desde cualquier otro servicio de Atención Farmacéutica) con las siguientes características: utilización de medicamentos, presencia de al menos una enfermedad infecciosa y dieran su consentimiento para participar, incluyendo la utilización de datos para investigaciones futuras. Los datos de los pacientes fueron registrados en formularios Dáder⁹. A partir de estos formularios de registro se construyó la base de casos clínicos para efectos de este estudio.

Variables del estudio

Se analizaron las siguientes variables: características de los pacientes (edad, sexo, número de problemas de salud y de medicamentos), tipos de enfermedades infecciosas, RNM (número y tipos), intervenciones farmacéuticas realizadas (número y tipo).

Las intervenciones farmacéuticas se clasificaron en: ofrecer educación para la salud, ofrecer recomendaciones higiénico-dietéticas, proporcionar estrategias para mejorar la adherencia terapéutica, derivación a otros profesionales de la salud comunicando el PRM/RNM o proponiendo cambios en el tratamiento, notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) de acuerdo con la legislación costarricense y otras intervenciones.

Los RNM fueron categorizados de acuerdo con la clasificación de Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria⁶.

Los tipos de enfermedades infecciosas se clasificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 revisión (CIE-11).

Aspectos éticos

Los datos del estudio, codificados de manera anónima, se analizaron de manera confidencial a partir de la base de casos clínicos. En todo momento se garantizó la protección de datos personales y el cumplimiento de principios éticos, incluyendo el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo empleando distribuciones de frecuencias (proporciones y porcentajes) para variables categóricas, así como: media, desviación típica, mediana y rango intercuartílico para variables

cuantitativas. El análisis de normalidad fue realizado mediante análisis gráfico y prueba de Shapiro-Wilk.

Para el contraste no paramétrico se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Además, se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman (rs) para variables cuantitativas. Se consideró un valor de significación $p < 0.05$.

Para este análisis se empleó el programa informático Statistical Package for the Social Science (SPSS®, Chicago, IL, Estados Unidos) (versión 28.0.1.1 para Mac).

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de los pacientes

A un total de 17 pacientes se les ofreció el servicio de SFT por parte de un farmacéutico. De los cuales, 10 (58.82%) pacientes corresponden a mujeres. El rango de edad fue entre 19 y 81 años. Otras características demográficas y farmacoterapéuticas se muestran en la tabla 1.

Por otra parte, el coeficiente de correlación Rho de Spearman tomó un valor de $rs=0.645$ ($p<0.01$), lo que nos indica que existe una asociación lineal entre la edad y el número de problemas de salud, así como una correlación entre la edad y el número de medicamentos de los pacientes ($rs=0.777$, $p<0.01$).

Tabla 1. Características demográficas y farmacoterapéuticas de la muestra de pacientes analizada (N: 17)

Característica	Media	DT	Mediana	RIC
Edad (años).	48.24	25.675	34.00	27.00-78.50
Número de medicamentos.	5.65	4.271	4.00	3.50-6.00
Número de problemas de salud	5.29	2.257	6.00	3.00-7.50
Número de intervenciones farmacéuticas.	3.53	0.874	3.00	3.00-4.00
Número de RNM.	3.12	2.027	2.00	1.00-5.00

DT: desviación típica, RIC: rango intercuartílico, RNM: resultados negativos asociados a la medicación

Además, se destaca una asociación lineal entre el número de problemas de salud y el número de medicamentos ($rs=0.731$, $p<0.01$).

Principales enfermedades infecciosas

Se identificaron un total de 17 enfermedades infecciosas en la muestra de pacientes. De la totalidad, 2 pacientes (11.76%) presentaron: tuberculosis, neumonía o leishmaniasis. El resto de pacientes presentó cada uno (5.88%) enfermedades infecciosas distintas a saber: sepsis, sífilis, cistitis, celulitis, acné, osteomielitis, conjuntivitis, otitis media aguda no supurativa, dermatofitosis, gingivitis o vaginitis aguda.

Resultados negativos asociados a la medicación, factores relacionados e intervenciones farmacéuticas

Se identificaron un total de 53 RNM y 60 intervenciones farmacéuticas en la totalidad de los pacientes. No se detectó RNM de efecto de medicamentos innecesario, ni de inseguridad cuantitativa (Tabla 2).

Asimismo, no se evidenció que el grupo de los hombres tuviesen resultados significativamente diferentes con el grupo de las mujeres, en cuanto a: edad (U de Mann-Whitney $p=0.329$), número de problemas de salud (U de Mann-Whitney $p=0.401$), número de medicamentos (U de Mann-Whitney $p=0.067$), número de intervenciones farmacéuticas (U de Mann-Whitney $p=0.308$) y número de RNM (U de Mann-Whitney $p=0.689$).

Se destaca una relación lineal estadísticamente significativa, moderada y directamente proporcional, entre el número de intervenciones farmacéuticas y el número de RNM ($rS = 0.556$, $p < 0.05$).

Sin embargo, no se encontró relación lineal estadísticamente significativa entre cada una de las variables (factores) y el número de RNM, a saber: la edad ($rS = 0.340$, $p=0.181$), el número de problemas de salud ($rS = 0.412$, $p=0.100$) y el número de medicamentos ($rS = 0.423$, $p=0.090$).

Tabla 2. Principales tipos de resultados negativos asociados a la medicación e intervenciones farmacéuticas en la muestra de pacientes analizada (N: 17)

	n	Porcentaje	Media	DT	Mediana	RIC
Tipos de Resultados negativos asociado a la medicación (n: 53)						
Inefectividad cuantitativa.	22	41.50	1.29	1.312	1.00	0.00-2.50
Problema de salud insuficientemente tratado.	16	30.19	0.94	1.345	0.00	0.00-2.00
Inseguridad no cuantitativa.	10	18.87	0.59	0.712	0.00	0.00-1.00
Inefectividad no cuantitativa.	5	9.43	0.29	0.588	0.00	0.00-0.50
Tipos de intervenciones farmacéuticas (n: 60)						
Ofrecer educación para la salud.	16	26.67	0.94	0.243	1.00	1.00-1.00
Ofrecer recomendaciones higiénico-dietéticas.	12	20.00	0.71	0.470	1.00	0.00-1.00
Proporcionar otras estrategias para mejorar la adherencia terapéutica.	11	18.33	0.65	0.493	1.00	0.00-1.00
Derivación a otros profesionales sanitarios comunicando el PRM/RNM o proponiendo cambios en el tratamiento.	9	15.00	0.53	0.514	1.00	0.00-1.00
Notificación de sospecha de RAM.	9	15.00	0.53	0.514	1.00	0.00-1.00
Elaboración de horarios de medicación para mejorar adherencia.	3	5.00	0.18	0.393	0.00	0.00-0.00

DT: desviación típica, PRM: problemas relacionados con medicamentos, RAM: reacción adversa a medicamentos, RIC: rango intercuartílico, RNM: resultados negativos asociados a la medicación.

DISCUSIÓN

Este estudio exploratorio, pionero en Costa Rica, pretende analizar los factores relacionados con los RNM en enfermedades infecciosas, mediante el servicio de SFT, que permita tener un perfil de estos.

Del mismo modo, pretende generar evidencia sobre los RNM que afectan a personas con enfermedades transmisibles, sus factores asociados y el papel del farmacéutico en el contexto costarricense. Asimismo, corresponde a un esfuerzo de fomentar la investigación, en el campo de la Atención Farmacéutica, a partir de las actividades de docencia desde la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

Las enfermedades infecciosas afectan tanto hombres como mujeres, con distintos grupos de edad, y producen una gran diversidad de cuadros clínicos², lo cual coincide con los resultados obtenidos.

Este estudio subraya la importancia del servicio de SFT en enfermedades infecciosas. Otros estudios publicados en SFT de parasitosis¹⁰, Hepatitis B¹¹, Hepatitis C¹¹ o VIH/SIDA^{11, 12} lo destacan.

Asimismo, existen pocos estudios publicados^{2, 13, 14} sobre factores relacionados con PRM/RNM en enfermedades infecciosas por lo que la presente investigación busca generar evidencia.

Además, se subraya la aplicabilidad del método Dáder de SFT, para la prevención y resolución de RNM⁵.

El presente estudio mostró que el 100.00% de los pacientes presentaron algún tipo de RNM (con una mediana de 2.00 y un RIC de 1.00-5.00) mucho mayor que un estudio realizado en Etiopía (73.50%)² y otro en Jordania (98.30%)¹⁵.

De igual manera, se identificó tipos de RNM en enfermedades infecciosas (problema de salud no tratado, ineffectividad de la terapia e inseguridad de la terapia). Estos tipos de RNM también fueron identificados en el estudio de Bekele et al².

En esta investigación exploratoria no se encontraron, diferencias estadísticamente significativas, en cuanto al sexo, edad y la presencia de PRM/RNM. Este hallazgo coincide con los estudios de Bekele et al², Birarra et al¹⁶, Gelchu et al¹⁷ y Blix et al¹⁸.

La media de utilización de medicamentos fue de 5.65 (4.271 de desviación típica) para la muestra estudiada. Del mismo modo, estudios publicados^{2, 19} coinciden en la presencia de polimedicación (n ≥ 5 medicamentos) en pacientes con PRM/RNM.

En un 26.67% de las intervenciones farmacéuticas se ofreció educación para la salud lo cual, resalta el papel del farmacéutico en otras investigaciones publicadas^{15, 20-22}. Además, se destaca la relación entre el número de intervenciones farmacéuticas y el número de RNM para la muestra analizada ($r_s = 0.556$, $p < 0.05$).

Adicionalmente, en un 18.33% de los pacientes, el farmacéutico proporcionó estrategias para mejorar la adherencia terapéutica (por ejemplo, empleos organizadores de medicamentos o alarmas) y en un 15.00% notificó la sospecha de RAM. Estos hallazgos coinciden, de modo similar, con las conclusiones de otros estudios sobre el papel del farmacéutico en la adherencia terapéutica (mediante educación para la salud)^{23, 24} y en la notificación de sospechas de RAM^{25, 26}.

Finalmente se destaca el desarrollo de competencias del farmacéutico⁷ para ofertar el servicio de SFT, mediante el método Dáder, en pacientes con enfermedades infecciosas. Dentro de esta línea, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica ha sido pionera en el país, tanto en el grado de Farmacia como en el Master de Atención Farmacéutica.

Este estudio presenta limitaciones propias de un estudio exploratorio, principalmente el tamaño de muestra, por lo que se recomienda ampliarla en estudios posteriores, incluyendo la evaluación clínica, económica y humanística del servicio de SFT en esta población.

CONCLUSIONES

Se evidencia la asociación entre el número de intervenciones farmacéuticas (principal factor) y el número de RNM para la muestra estudiada. Otras correlaciones relevantes, para el grupo estudiado, fueron la edad con: el número de problemas de salud y el número de medicamentos. Además, se menciona la importancia del desarrollo de competencias en SFT para la prevención y resolución de RNM.

AGRADECIMIENTOS

A los estudiantes de la asignatura "Atención Farmacéutica en Enfermedades Infecciosas" (Maestría Profesional en Atención Farmacéutica, Universidad de Costa Rica) por la recolección de datos de este estudio. A la Dra. Victoria Hall Ramírez por su colaboración en el análisis preliminar de resultados. Parte de este estudio fue presentado como comunicación póster en I Simpodáder Internacional, II Congreso Universitario de Atención Farmacéutica y XIX Reunión Comisión Permanente COIFFA 23-25 junio 2016. Granada (España).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Palomo JD, Agüero-Balbín J, Parra-Blanco JA, Santos-Benito MF. Enfermedades infecciosas. concepto. clasificación. aspectos generales y específicos de las infecciones. criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. pruebas diagnósticas complementarias. criterios de indicación. Medicine (Madr) [Internet]. 2010;10(49):3251-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144102/>
2. Bekele F, Fekadu G, Bekele K, Dugassa D, Sori J. Drug-related problems among patients with infectious disease admitted to medical wards of wollega university referral hospital: Prospective observational study. SAGE Open Med [Internet]. 2021;9:2050312121989625. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7841694/>
3. Straif-Bourgeois S, Ratard R, Kretzschmar M. Infectious Disease Epidemiology In: Handbook of Epidemiology. [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 p. 2041-119. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09834-0_34 DOI: 10.1007/978-0-387-09834-0_34
4. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Boletín informativo. Representación de OPS/OMS en Costa Rica. San José, Costa Rica: Organización Panamericana de la Salud; 2021.
5. Faus-Dáder, MJ, Amariles-Muñoz, P, Martínez-Martínez, F. Atención Farmacéutica. Servicios farmacéuticos orientados al paciente. 2nd ed. Granada: Técnica Avicam; 2022.
6. Foro de Atención Farmacéutica - Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
7. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro, AF-FC). Competencias profesionales para la prestación de Servicios Profesionales. Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021.

8. Sabater-Hernández, D, Silva-Castro, MM, Faus Dáder, MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. [Internet]. 3ª ed. Granada: Grupo de investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada; 2007
9. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. [Internet]. 2005;46(4):309-37. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/5098>
10. Gutiérrez-Godínez J, Torres-Jacome J, Herrera EV, Albarado A, Ponce D, López-López JG. Seguimiento farmacoterapéutico de antiparasitarios para pacientes pediátricos de Santa María Acuexcomac-México. Seguimiento Farmacoterapéutico [Internet]. 2005;3(3):150-3.
11. Bicas-Rocha K, Campos-Viera N, Calleja-Hernández MÁ, Faus-Dader MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. Seguimiento Farmacoterapéutico [Internet]. 2003;1(2):49-57. Disponible en: <http://www.cipf-es.org/sft/vol-01/049-057.pdf>
12. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes ambulatorios con tratamiento anti-retroviral. Revista chilena de infectología [Internet]. 2012;29(4):412-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012000400008&lng=es.
13. Srikanth A. Assessment of drug related problems and its associated factors among medical ward patients in University of Gondar teaching hospital, northwest Ethiopia: A prospective cross-sectional study. Journal of Basic and Clinical Pharmacy [Internet]. 2017;8
14. Trumic E, Pranjić N, Begić L, Beganović F, Ascerić M. Idiosyncratic adverse reactions of most frequent drug combinations longterm use among hospitalized patients with polypharmacy. Medical Archives [Internet]. 2012;66(4):243.
15. Aburuz SM, Bulatova NR, Yousef AM, Al-Ghazawi MA, Alawwa IA, Al-Saleh A. Comprehensive assessment of treatment related problems in hospitalized medicine patients in Jordan. Int J Clin Pharm [Internet]. 2011;33(3):501-11.
16. Birarra MK, Heye TB, Shibeshi W. Assessment of drug-related problems in pediatric ward of zewditu memorial referral hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Int J Clin Pharm [Internet]. 2017;39(5):1039-46.
17. Gelchu T, Abdela J. Drug therapy problems among patients with cardiovascular disease admitted to the medical ward and had a follow-up at the ambulatory clinic of hiwot fana specialized university hospital: The case of a tertiary hospital in eastern Ethiopia. SAGE Open Med [Internet]. 2019;7:2050312119860401.
18. Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: Results from a prospective study in general hospitals. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2004;60(9):651-8.
19. Tigabu BM, Daba D, Habte B. Drug-related problems among medical ward patients in Jimma University specialized hospital, southwest Ethiopia. J Res Pharm Pract [Internet]. 2014;3(1):1-5.
20. Eades CE, Ferguson JS, O'Carroll RE. Public health in community pharmacy: A systematic review of pharmacist and consumer views. BMC Public Health [Internet]. 2011;11:582.
21. Larsson EC, Viberg N, Vernby A, Nordmark J, Stalsby-Lundborg C. Health information, an area for competition in swedish pharmacies. Pharmacy Practice (Granada) [Internet]. 2008;6(2):74-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2008000200003&lng=es
22. Nascimento YdA, Carvalho WdS, Acurcio FdA. Drug-related problems observed in a pharmaceutical care service, Belo Horizonte, Brazil. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2009;45:321-30.
23. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. [Treatment adherence and persistence: Causes, consequences and improvement strategies]. Aten Primaria [Internet]. 2009;41(6):342-8.
24. Mansoor SM, Krass I, Costa DSJ, Aslani P. Factors influencing the provision of adherence support by community pharmacists: A structural equation modeling approach. Res Social Adm Pharm [Internet]. 2015;11(6):769-83.
25. Van Grootheest AC, de Jong-van den Berg, L. T. W. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. Res Social Adm Pharm [Internet]. 2005;1(1):126-33.
26. Van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2004;13(7):457-64.



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

Fármacos asociados a episodios de síncope en el servicio de urgencias

TORRECILLA-VALL-LLOSSER B¹, RUIZ-RAMOS J¹, JUANES-BORREGO AM¹, LÓPEZ-VINARDELL L¹, PUIG-CAMPANY M², MANGUES-BAFALLUY MA¹.

1. Servicio de Farmacia. IIB-Sant Pau. Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España)

2. Servicio de Urgencias. IIB-Sant Pau. Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España)

Fecha de recepción: 23/01/2023 - Fecha de aceptación: 13/02/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400006>

RESUMEN

Objetivo: Describir los fármacos asociados a episodios de síncope como motivo de asistencia a los servicios de urgencias (SU) y factores de riesgo asociados a nuevos episodios de reconsulta a estas unidades.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron 72 pacientes (Edad media: 81,6 años) que acudieron al SU por episodios de síncope durante 6 meses y se describieron los fármacos implicados en ellos. Se analizó el impacto de factores de riesgo de estos pacientes sobre la reconsulta al SU durante los 90 días post-síncope mediante un análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Los síncope fueron filiados, en su mayoría (43%), de causa cardiogénica [principales medicamentos asociados: beta-bloqueantes (n=23) y digoxina (n=4)]. El 29% de los síncope fueron filiados como secundarios a hipoglucemia, relacionados, especialmente, con el trata-

miento de pacientes diabéticos con insulina (n=12). Un 18% de los síncope fueron originados por hipotensión [principales fármacos implicados: antihipertensivos como iECA (n=4), amlodipino (n=2) y diuréticos (n=2)]. El 10% restante, fueron síncope por otras causas farmacológicas. La presencia de diabetes, EPOC, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica y >2 visitas al SU en el año previo, se incluyeron en el modelo multivariante de acuerdo a los criterios establecidos (p<0.200), sin encontrar asociación significativa entre ninguna de las variables y el riesgo de reconsulta a 90 días.

Conclusiones: Los principales fármacos asociados a episodios de síncope como motivo de visita al SU son los que actúan a nivel cardiovascular. En el estudio no se observó ninguna asociación entre la medicación habitual y comorbilidades con episodios de reconsulta.

Palabras clave: síncope, polifarmacia, fragilidad, urgencias, efecto adverso.

Drug-induced syncope episodes in the emergency department

SUMMARY:

Objective: To describe the drugs associated with syncope episodes as a reason for attending in the emergency department (ED) and risk factors associated with new episodes of new visits to these units.

Methods: Retrospective observational study that included 72 patients (Mean age: 81,6 years) who were attended in the ED for episodes of syncope, for 6 months. The drugs involved in these episodes were described. The impact of these patients' risk factors on new visits to the ED during the 90

days post-syncope was analyzed with a multivariate analysis using logistic regression.

Results: Most of the syncope (43%) were due to cardiogenic causes [main associated drugs: beta-blockers (n=23) and digoxin (n=4)]. 29% of the episodes were classified as secondary to hypoglycemia, related, especially, to the treatment of diabetic patients with insulin (n=12). 18% of syncope were caused by hypotension, with antihypertensives such as ACE inhibitors (n=4), amlodipine (n=2) and diuretics (n=2) being the main drugs involved.

The remaining 10% were syncope due to other pharmacological causes. The presence of diabetes, COPD, atrial fibrillation, ischemic heart disease and >2 visits to the ED in the previous year, were included in the multivariate model according to the established criteria (p<0.200), without finding a significant association between none of the variables and the risk of new visits at 90 days.

Conclusions: Cardiac drugs are the most frequent medication associated with syncope episodes as a reason for visiting the ED. In the study, no association was observed between the usual medication and comorbidities with episodes of reconsultation.

Keywords: syncope, polypharmacy, fragility, emergency room, adverse events.

INTRODUCCIÓN

El síncope se define como una pérdida repentina y transitoria de la conciencia y del tono postural¹. Los episodios de síncope y presíncope son una causa frecuente de asistencia a los servicios de urgencias (SU), estando asociados a una morbilidad significativa¹. Existen múltiples causas de síncope y presíncope, que incluyen trastornos cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos, situacionales, siendo el tratamiento farmacológico uno de los principales agentes causales^{2,3}. Si bien la relación entre fármacos y caídas ha sido analizada extensamente en múltiples estudios en pacientes ancianos^{4,5}, existe poca información relativa a la asociación entre fármacos y episodios de síncope y presíncope. A pesar de que algunos autores han descrito esta asociación^{2,6}, la aparición de nuevos fármacos asociados a estos episodios y la escasa información existente relativa a los factores de riesgo asociados a episodios de reconsulta hace necesario disponer de nuevos estudios en este grupo de pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es describir los fármacos asociados a episodios de síncope en el SU, así como los factores de riesgo asociados a nuevos episodios de reconsulta a estas unidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años) que acudieron al SU en la franja horaria de 8 horas de la mañana a 15 horas de la tarde de lunes a viernes por episodios de síncope, durante 6 meses (de enero a junio de 2021). El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de 644 camas, con cerca de 140.000 visitas a urgencias anuales. La identificación de dichos pacientes se realizó de manera retrospectiva a partir de la base de datos de asistencia hospitalaria disponible en el centro (*BO Buisness statistics*).

Se analizó el impacto de factores de riesgo (comorbilidades y medicación) de estos pacientes sobre la reconsulta al SU mediante el registro de consultas hospitalarias no programadas en base a los datos obtenidos en el sistema electrónico de historia clínica compartida del Instituto Catalán de la Salud (CatSalut).

El análisis de datos se llevó a cabo a través del programa estadístico *Stata 13.0* (*StataCorp, College Station, TX, USA*). Las variables cuantitativas se obtuvieron como medias e intervalos de confianza, mientras que las cualitativas se expresaron como porcentajes. Las variables entre los diferentes grupos se compararon mediante pruebas paramétricas (*Fischer*, *T de Student*) o no paramétricas (χ^2 , U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra.

De los pacientes incluidos, se evaluaron los siguientes factores: edad, sexo, enfermedades de base del paciente (Alzheimer, cardiopatía isquémica, diabetes *mellitus* tipo II (DM-II), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), fibrilación auricular (FA), hiperplasia benigna de próstata (HBP), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, Parkinson), medicación habitual del paciente, el destino del paciente tras el alta del SU (domicilio, residencia, centro sociosanitario, ingreso o muerte) así como si se mantuvo, retiró, modificó o añadió medicación y, por último, la frecuencia de visitas del paciente al SU durante el año previo y las reconsultas del mismo durante los tres meses posteriores al episodio de síncope.

Para evaluar el impacto de las variables del paciente y de los fármacos asociados a síncope sobre las reconsultas al SU se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, incluyendo en el modelo aquellas variables con un valor de $p < 0.2$ en análisis univariante previo. Los grupos farmacológicos estudiados incluyeron fármacos antihipertensivos, diuréticos, anticolinesterásicos, antidiabéticos y fármacos para el manejo de la HBP.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes que acudieron al SU del hospital por episodio de síncope. Tal como se puede observar en la Tabla 1, entre los pacientes del estudio, 37 eran mujeres (51,4%), siendo la edad media de 81,6 (DE: 11,5) años. La mayoría de ellos, eran pacientes polimedicados, que tomaban 10 o más medicamentos de forma habitual⁷.

Tabla 1. Características de los pacientes (N=72 pacientes)

Características	N=72
Edad (Media; DE)	81,6 (11,5)
Sexo, n (%)	
Mujeres	37 (51,4%)
Hombres	35 (48,6%)
Número Fármacos al ingreso (Media; DE)	10,0 (4,2)
Comorbilidades (n: %)	
Diabetes Mellitus	39 (54,1)
Insuficiencia cardíaca crónica	23 (31,9)
Cardiopatía isquémica	16 (22,2)
Fibrilación auricular	32 (44,4)
Enfermedad renal crónica III-V	19 (26,4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	12 (16,6)
>2 Visitas urgencias en el año previo al episodio	20 (27,8)

Analizando los casos de síncope incluidos durante el periodo de estudio (ver Figura 1), se observó que la mayoría de ellos, 31 casos (43%), fueron de causa cardiogénica, incluyendo en este grupo los causados por bloqueo auriculoventricular, bradicardia y FA lenta. En estos pacientes destacaron los beta-bloqueantes (n = 23) y la digoxina (n=4) como principales medicamentos asociados al episodio de síncope. 21 casos (29%) de síncope fueron filiados como secundarios a hipoglucemia, que se relacionaron especialmente con el tratamiento de los pacientes diabéticos con insulina (n = 12). Un 18% de los síncope (13 casos) fueron secundarios a hipotensión. En este caso, los principales fármacos implicados fueron antihipertensivos como iECA (n = 4), amlodipino (n = 2) y diuréticos (n = 2). El 10% restante fueron síncope relacionados con otros fármacos (antiparkinsonianos, antidepressivos, anti-prostáticos, neurolépticos, benzodiacepinas, opioides, entre otros).

Los resultados del análisis univariante referente a los factores de riesgo asociados a reconsultas a 90 días en la población de estudio se encuentran reflejados en la Tabla 2. La presencia de diabetes, EPOC, FA, cardiopatía isquémica y un número de consultas a urgencias superior a dos en el año previo se incluyeron en el modelo multivariante de acuerdo a los criterios establecidos ($p < 0.200$), sin encontrar asociación significativa entre ninguna de las variables y el riesgo de reconsulta a 90 días (Tabla 3).

Figura 1. Principales fármacos asociados a síncope

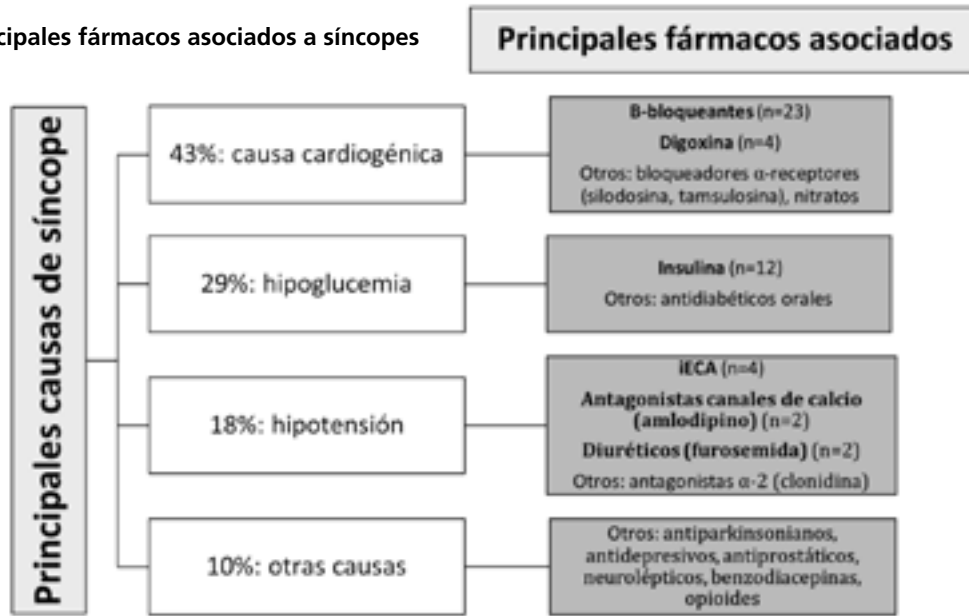


Tabla 2. Resultados del análisis univariante sobre variables asociadas a reconsultas a 90 días al servicio de urgencias

Características	OR (IC ^{95%})	p
Edad >80 años	0,95 (0,32-2,84)	0,938
Diabetes	0,38 (0,15-0,77)	0,024
Insuficiencia cardíaca crónica	1,21 (0,43-3,36)	0,715
Cardiopatía isquémica	1,40 (0,86-4,20)	0,192
Fibrilación auricular	1,95 (0,65-5,53)	0,137
Enfermedad renal crónica III-V	0,68 (0,12-3,79)	0,664
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	3,01 (0,84-10,7)	0,088
>2 Visitas previas a urgencias	3,41 (1,03-8,75)	0,042
Fármacos		
Antiarrítmicos	1,11 (0,41-3,17)	0,643
Antagonistas calcio	0,51 (0,17-1,52)	0,229
Antianginosos	2,00 (0,57-7,00)	0,278
Antiparkinsonianos	0,68 (0,12-3,79)	0,664
β -bloqueantes	1,16 (0,45-3,05)	0,754
Antidepresivos	0,49 (0,15-1,56)	0,228
Antiprostáticos	1,67 (0,49-5,64)	0,408
Neurolepticos	0,69 (0,23-1,99)	0,494
Benzodiacepinas	0,97 (0,36-2,60)	0,955
Opioides	0,55 (0,10-2,97)	0,492

Tabla 3. Resultados del análisis multivariante sobre variables asociadas a reconsultas a 90 días al servicio de urgencias

Variable	OR (IC ^{95%})	P
Diabetes	0,42 (0,15-1,17)	0,084
Cardiopatía isquémica	0,65 (0,13-3,18)	0,403
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	2,98 (0,77-9,21)	0,088
Fibrilación auricular	1,45 (0,66 - 4,2153)	0,137
>2 Visitas previas a urgencias	3,68 (1,09-11,1)	0,053

DISCUSIÓN

Los pacientes que consultaron al SU por episodio de síncope fueron, mayoritariamente, de edad avanzada (81,6 años de edad media), polimedicados (más de 10 medicamentos de media en la receta electrónica⁷) y con distribución similar en cuanto al sexo (35 hombres y 37 mujeres).

La edad avanzada y la polifarmacia se han asociado a un aumento en la susceptibilidad a padecer síncope¹⁴. Hay estudios que demuestran que el riesgo de presentar un síncope aumenta con la edad debido a los cambios que se producen con ésta a nivel del sistema cardiovascular, incluyendo una disminución de la capacidad de respuesta de los baroreceptores, la alteración de la capacidad de respuesta adrenérgica y de la función diastólica del ventrículo izquierdo, así como una mayor prevalencia de patologías, comorbilidades y medicamentos que predisponen al síncope, siendo éste la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos^{8,13,14}. La polifarmacia, por su parte, es más común en pacientes de edad avanzada¹⁴. Algunos de los medicamentos mayormente prescritos que se relacionan con la aparición de síncope son los antihipertensivos, antianginosos, antihistamínicos, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y diuréticos ya que pueden desencadenar bradicardia, alargamiento del QT, hipotensión ortostática y síncope vasovagal¹⁴.

En cuanto al sexo, la distribución es similar entre hombres y mujeres (35 y 37 casos respectivamente) aunque según consta en otros estudios, las mujeres son algo más propensas a padecer un episodio de síncope en edades más extremas mientras que los síncope de causa cardiogénica están más asociados a hombres¹³.

De este estudio se extrae, por un parte, que entre los medicamentos más propensos a causar episodios de síncope se encuentran los que actúan a nivel cardiovascular (43% de los casos). El uso de estos medicamentos está bastante extendido en pacientes de edad avanzada¹⁷. Si bien hay estudios que no encuentran una asociación significativa entre la medicación cardiovascular y el mayor riesgo de síncope¹⁸, otros estudios sí que han demostrado una mejora sintomática en pacientes que habían sufrido episodios de síncope o presíncope previamente, al retirar medicación que actúa a nivel cardiovascular por considerarla causante de agravar

una situación de hipotensión o bradicardia¹⁷. Entre la medicación que actúa a nivel cardiovascular, por un lado, destacan los beta-bloqueantes que, debido a su efecto inotrópico y cronotrópico negativo, pueden interferir con las respuestas compensatorias de estar de pie y predisponer a una caída ortostática de la presión arterial⁸. También observamos un porcentaje relevante de casos asociados a la digoxina, que es un fármaco de estrecho margen terapéutico cuya toxicidad puede causar bradicardia sinusal o paro cardíaco, así como diferentes grados de bloqueo auriculoventricular¹⁰.

Por otra parte, un 29% de los casos de síncope cursó con hipoglucemia en pacientes diabéticos que estaban sobre todo tratados con insulina. Si bien en las actuales guías sobre el síncope de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no aparece la hipoglucemia como una causa de síncope¹⁹, hay otros estudios que consideran que ésta puede conducir a una pérdida de conciencia corta y autolimitada que imita, perfectamente, a un síncope¹⁶. La hipoglucemia es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM) 1 que DM-2 debido a la relativa deficiencia de insulina de este segundo grupo de pacientes comparada con la total deficiencia en los pacientes con DM-1. Asimismo, la hipoglucemia afecta más a las personas mayores ya que por una parte son conscientes de la situación de hipoglucemia a concentraciones de glucosa superiores que los pacientes más jóvenes y, por la otra, tienen una respuesta menor a la hipoglucemia por el deterioro del mecanismo de las hormonas contrareguladoras^{11,12}.

Por último, la hipotensión estuvo patente en un 18% de los casos de síncope estudiados. En un metaanálisis publicado en 2021 sobre la asociación entre antihipertensivos y efectos adversos¹⁵, si bien no se encontró evidencia sobre la relación de estos fármacos y el aumento de riesgo de caídas, sí que se observó una asociación con efectos adversos moderados (hipercalcemia, hipotensión) y severos (insuficiencia renal y síncope). Entre los fármacos antihipertensivos más sospechosos de causar estos síncope tenemos los iECA, el amlodipino y los diuréticos. Respecto a los iECA y antagonistas del calcio dihidropiridínicos, hay bibliografía contradictoria en cuanto a su riesgo de producir hipotensión ortostática⁸, mientras que los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa, se han asociado significativamente con hipotensión ortostática en pacientes con síncope debido a la inducción de la depleción de volumen que producen que puede ser suficiente para alterar la presión arterial al ponerse de pie, especialmente en la gente de edad avanzada⁸.

En el análisis estadístico realizado no se encontró asociación significativa entre ninguna de las variables analizadas y el riesgo de reconsulta al servicio de urgencias. El pequeño tamaño muestral así como la heterogeneidad de la etiología de los síncope analizados podrían explicar estos resultados. Kadri *et al*⁹ encontraron en un análisis superior a 300.000 pacientes varios factores de riesgo asociados a episodios de reingresos hospitalarios a 30 días, incluyendo una edad superior a los 65 años, EPOC y fibrilación auricular, sin evaluar el impacto del tratamiento sobre los mismos. La población estudiada en nuestro estudio, más envejecida y con síncope asociados a su tratamiento farmacológico, presenta unas características diferentes a los de este estudio, pudiendo explicar esta disparidad de resultados. Futuros estudios son necesarios para continuar analizando el impacto del tratamiento farmacológico sobre las asistencias repetidas al sistema sanitario, a fin de encontrar potenciales soluciones a estos episodios repetidos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, según los resultados de este estudio, los medicamentos que actúan a nivel cardiovascular son los fármacos más frecuentes asociados a episodios de síncope secundarios a iatrogenia medicamentosa que causan consulta al SU, seguidos de hipoglucemiantes e hipotensores. En el estudio no se observó ninguna asociación entre la medicación habitual y comorbilidades con nuevos episodios de consulta.

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

REFERENCIAS

- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. ACC/AHA/ HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017; 14: e155–e217.
- Hanlon JT, Linzer M, MacMillan JP, Lewis IK, Felder AA. Syncope and Presyncope Associated With Probable Adverse Drug Reactions. *Arch Intern Med*. 1990; 150(11): 2309–12.
- Alsop K, Mac M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J*. 2001; 77(908): 403–5.
- Ming Y, Zecevic AA, Hunter SW, Miao W, Tirona RG. Medication Review in Preventing Older Adults' Fall-Related Injury: a Systematic Review & Meta-Analysis. *Can Geriatr J CGJ*. 2021; 24(3): 237–50.
- de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018; 19(4): 371.e1–371.e9.
- Davidson E, Fuchs J, Rotenberg Z, Weinberger I, Agmon J. Drug-related syncope. *Clin Cardiol*. 1989; 12(10): 577–80.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr [Internet]*. 2017; 17: 230
- Giulia Rivali, Martina Rafanelli, Enrico Mossello, Michele Brignole, Andrea Ungar. Drug-Related Orthostatic Hypotension: Beyond Anti-Hypertensive Medications. *Drugs & Aging*. 2020; 37: 725–738.
- Kadri AN, Abuamsha H, Nusairat L, Kadri N, Abuissa H, Masri A, et al. Causes and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Syncope/Collapse: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(18): e009746.
- Tamargo, J., Delpón, E., Caballero, R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006; 5(3): 453–467.
- Clayton, Dale; Woo, Vincent; Yale, Jean-François. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013; 37 Suppl 1: S69–71.
- Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rashed AMB, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, Hassali MA, Alrasheedy AA, Al Harbi NG, Alqahtani A. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep; 12(5): 791–794.
- Lorraine S. Sease. Syncope. *Ham's Primary Care Geriatrics [Internet]*. 2022; 22: 228–237.
- O' Brien H, Anne Kenny R. Syncope in the Elderly. *Eur Cardiol*. 2014 Jul;9(1):28–36.
- Albasri A, Hattle M, Koshariis C, Dunnigan A, Paxton B, Fox SE, Smith M, Archer L, Lewis B, Payne RA, Riley RD, Roberts N, Snell KIE, Lay-Flurrie S, Usher-Smith J, Stevens R, Hobbs FDR, McManus RJ, Sheppard JP; STRATIFY investigators. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Feb 10;372:n189.
- Wester M, Bergmann T, Müller-Schilling M, Maier LS, Sossalla ST. Transient hypoglycemia as a rare cause of recurring transient loss of consciousness: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 May 6;15(1):261.
- Alsop K, Mac Mahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J*. 2001 Jun;77(908):403–5.
- Cherin P, Colvez A, de Periere GD, et al. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs; a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:313–20.
- Michele Brignole, Angel Moya, Frederik J de Lange, Jean-Claude Deharo, Perry M Elliott, Alessandra Fanciulli, Artur Fedorowski, Raffaello Furlan, Rose Anne Kenny, Alfonso Martín, Vincent Probst, Matthew J Reed, Ciara P Rice, Richard Sutton, Andrea Ungar, J Gert van Dijk, 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 21, 01 June 2018, Pages 1883–1948.



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

Comparación de la eficacia de filgotinib, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib en artritis reumatoide

CLARAMUNT GARCÍA R, MERINO ALMAZÁN M, SÁNCHEZ CASANUEVA T.

Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares

Fecha de recepción: 10/02/2023 - Fecha de aceptación: 14/03/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400007>

RESUMEN

Objetivo: Establecer, mediante una comparación indirecta (CI), si filgotinib, tofacitinib, baricitinib y upadacitinib pueden considerarse alternativas equivalentes en eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Métodos: Se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos pivotales (EC) de filgotinib, baricitinib, tofacitinib y upadacitinib para la artritis reumatoide en tres grupos de estudio: pacientes naïve, intolerantes o con fallo a FAME e intolerantes o con fallo a metotrexato. La variable principal de comparación fue el ACR20 (American College of Rheumatology con respuesta del 20%) en la semana 12-24 tras el inicio del tratamiento. Se calculó el riesgo relativo (RR) en comparación con placebo. Se realizó un CI de estos fármacos mediante el método Bucher (calculadora ITC,

Indirect Treatment Comparisons, de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Resultados: Se encontraron 12 EC: uno para cada fármaco y grupo de estudio. Ninguno de las CI mostró diferencias estadísticamente significativas, excepto en la comparación de filgotinib 200mg frente a upadacitinib 30mg y tofacitinib 10mg en pacientes naïve, a favor de filgotinib.

Conclusiones: Dado que no se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos en términos de eficacia, y en aquellos en los que sí se han encontrado no podemos saber si es una diferencia clínicamente relevante, la elección de uno u otro debería basarse en criterios de seguridad y eficiencia.

Palabras clave: artritis reumatoide, eficacia, filgotinib, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib.

Comparison of the efficacy of filgotinib, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib in rheumatoid arthritis

SUMMARY:

Objective: To establish, by indirect comparison (IC), whether filgotinib, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib can be considered equivalent alternatives in efficacy for the treatment of rheumatoid arthritis.

Methods: A Pubmed search for pivotal clinical trials (CTs) of filgotinib, baricitinib, tofacitinib and upadacitinib for rheumatoid arthritis was performed in three study groups: naïve, DMARD-intolerant and methotrexate-intolerant patients. The primary endpoint of

comparison was ACR20 (American College of Rheumatology with 20% of response) at week 12-24 after treatment initiation. Relative risk (RR) was calculated in comparison with placebo. An IC of these drugs was performed using the Bucher method (ITC calculator, **Indirect Treatment Comparisons**, of the Canadian Agency for Health Technology Assessment). We analyzed whether there were statistically significant differences between them.

Results: Twelve CIs were found: one for each drug and study group. None of the CI showed statistically significant differences, except in the comparison of filgotinib 200mg versus upadacitinib 30mg and tofacitinib 10mg in naïve patients, in favor of filgotinib. **Conclusions:** Given that no statistically significant differences have been established between the different drugs in terms of efficacy, and in those in which they have been found we cannot know if it is a clinically relevant difference, the choice of one or the other should be based on safety and efficiency criteria.

Keywords: rheumatoid arthritis, efficacy, filgotinib, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter inflamatorio y crónico. Como consecuencia de dicho carácter inflamatorio, esta patología puede afectar a otros órganos como el corazón, riñón, pulmón, piel y ojos, al sistema hematopoyético o incluso a nivel neuropsiquiátrico^{1,2}.

Los signos y síntomas más frecuentes son el dolor y tumefacción de articulaciones. Otros síntomas generales son fatiga, malestar general, rigidez matutina, debilidad, limitación funcional, depresión, además de afectación de zonas extraarticulares, como piel, sistema cardiovascular o hueso, entre otros. Todo ello afecta a la calidad de vida del paciente^{1,2}.

La etiología a día de hoy es desconocida y depende de múltiples factores. Factores genéticos, ambientales, hormonales, infecciosos y estrés, entre otros, se han relacionado con el desarrollo de AR^{1,2}. Su prevalencia en España es del 1,07% en la población adulta, afectando más frecuentemente a mujeres y a personas mayores de 60 años³.

Respecto al tratamiento de la AR, este debe abarcar la educación sanitaria del paciente, intervenciones psicosociales, ejercicio físico adaptado al paciente y consejo dietético y nutricional, entre otros^{1,2}. A nivel farmacológico, es importante el tratamiento precoz con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAME), pues esto se asocia a mayores probabilidades de conseguir una remisión sostenida o en su defecto una baja actividad¹.

En los últimos años las terapias biológicas, junto con los fármacos inhibidores de la JAK cinasa, han abierto el abanico de posibilidades de tratamiento para esta patología. Respecto a estos últimos, son varios los medicamentos inhibidores de JAK que están aprobados para el tratamiento de la AR, entre ellos tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib. No obstante, hoy en día no se disponen de ensayos clínicos que comparen todas estas alternativas entre sí. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es establecer, a través de una comparación indirecta (CI) frente a placebo o metotrexato (MTX) (según el comparador común disponible), si estos cuatro inhibidores de JAK pueden considerarse alternativas equivalentes en eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Pubmed de los ensayos clínicos (EC) pivotaes de filgotinib (200mg/24h, 100mg/24h), baricitinib (2mg/24h, 4mg/24h), tofacitinib (5mg/24h, 10mg/24h) y upadacitinib (15mg/24h, 30mg/24h) para la artritis reumatoide. Las palabras clave utilizadas fueron: Rheumatoid Arthritis, filgotinib, baricitinib, tofacitinib, upadacitinib. Se recopilaron las características principales de cada ensayo (características del ensayo, aleatorización, tiempo de seguimiento, brazos de cada ensayo, número de pacientes, edad media, sexo, *variable de eficacia medida*) y se evaluó si había diferencias importantes entre ellos.

Como variable para la comparación se tomaron los resultados del ACR20 (*American College of Rheumatology con respuesta del 20%*) en la semana 12-24 (según los datos disponibles en el EC) tras el inicio del tratamiento. Con los resultados del ACR20 (en %) se calculó el riesgo relativo (RR) respecto a placebo. Finalmente, con estos valores se realizó una CI de estos fármacos mediante el método de Bucher (calculadora ITC, Indirect Treatment Comparisons, de la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias meter). Se compararon entre sí las dosis menores de los 4 fármacos (filgotinib 100mg, baricitinib 2mg, tofacitinib 5mg, upadacitinib 15mg) y las dosis mayores entre ellas (filgotinib 200mg, baricitinib 4mg, tofacitinib 10mg, upadacitinib 30mg), tanto en pacientes *naïve* (grupo 1), en intolerantes o con fallo a FAME (grupo 2) como en intolerantes o con fallo a metotrexato (MTX) (grupo 3). Se analizaron los resultados, viendo si había diferencias estadísticamente significativas entre estos tres fármacos.

RESULTADOS

Se encontraron 12 EC, uno para para fármaco y grupo de estudio. En el grupo 1 los EC utilizaron MTX como brazo control, por lo que se tomó como comparador común. En los otros dos grupos, los EC utilizaron placebo por lo que este fue el comparador común. Las caracterís-

Tabla 1. Características principales de los ensayos clínicos pivotaes de inhibidores JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes naïve (grupo 1).

	Filgotinib ⁴	Baricitinib ⁵	Tofacitinib ⁶	Upadacitinib ⁷
Nombre	FINCH 3	BEGIN	Oral Start	Select Early
Tipo	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego
Variable medida	ACR20 sem 24	ACR20 sem 24	ACR20 sem 24	ACR20 sem 24
Tiempo de seguimiento (semanas)	52	52	48	48
Tamaño muestral (nº pacientes)	1249	588	717	947
Brazos	F200mg+MTX (n=416)	B4mg (n=159)	T5mg (n=373)	U15mg (n=317)
	F100mg+MTX (n=207)	B4mg + MTX (n=215)	T10mg (n=397)	U30 mg (n=314)
	F200 mg (n=210)	MTX (n=210)	MTX (n=186)	MTX (n=314)
	MTX (n=416)			
Edad media (años)	56	50	54	53
Sexo (% mujeres)	77	73	80	76

B²mg: baricitinib 2mg; B⁴mg: baricitinib 4mg; F²⁰⁰mg: filgotinib 200mg; F¹⁰⁰mg: filgotinib 100mg; MTX: metotrexato; T⁵mg: tofacitinib 5mg; T¹⁰mg: tofacitinib 10mg; U¹⁵mg: upadacitinib 15mg; U³⁰mg: upadacitinib 30mg

tics principales de todos los EC vienen resumidas en la tabla 1 (pacientes *naïve*)^{4,5,6,7}, tabla 2 (intolerantes o con fallo a FAME)^{8,9,10,11} y tabla 3 (intolerantes o con fallo a MTX)^{12,13,14,15}.
Respecto a los EC en pacientes *naïve* al tratamiento biológico, todos los estudios presentaron una metodología similar (diseño, características de la población a estudio, criterios de inclusión, variable principal). Sin embargo, el tamaño muestral varía entre los diferentes EC, sobre todo entre el del filgotinib⁴ (FINCH3) que incluyó a 1249 y el del baricitinib⁵ (BEGIN) que fue alrededor de la mitad respecto al del filgotinib. No obstante, el número de pacientes en cada brazo en ambos EC fueron similares.

En cuanto a los pacientes con intolerancia o fracaso a FAME, los EC son similares y con poca variabilidad en el tamaño muestral. Aún así, el tiempo de seguimiento en el EC del upadacitinib¹¹ (Select Next) fue menor que en el resto.
En cuanto a los EC en los pacientes intolerantes o no respondedores a MTX, también presentaron metodología similar. No obstante, existe cierta variabilidad en la semana a medir el ACR20 pues en el EC del tofacitinib¹⁴ (Oral Estandar) fue a la semana 24, en el del upadacitinib¹⁵ (Select monotherapy) a la semana 14 y en los otros dos fármacos en la semana 12. Además, también existen diferencias en el tamaño muestral (los EC del filgotinib¹²

Tabla 2. Características principales de los ensayos clínicos pivotaes de inhibidores JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con intolerancia o fallo a FAME (grupo 2).

	Filgotinib ⁸	Baricitinib ⁹	Tofacitinib ¹⁰	Upadacitinib ¹¹
Nombre	FINCH 2	BUILD	Oral Solo	Select Next
Tipo	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego
Variable medida	ACR20 sem 12	ACR2o sem 12	ACR20 sem 12	ACR20 sem 12
Tiempo de seguimiento (semanas)	24	25	24	12
Tamaño muestral (nº pacientes)	448	684	610	661
Brazos	F200mg (n=147)	B4mg (n=227)	T5mg (n=243)	U15mg (n=221)
	F100mg (n=135)	B2mg (n=229)	T10mg (n=245)	U30mg (n=219)
	PBO (n=148)	PBO (n=228)	PBO (n=122)	PBO (n=221)
Edad media (años)	56	52	51	56
Sexo (% mujeres)	80	82	87	79

ADA: adalimumab; B2mg: baricitinib 2mg; B4mg: baricitinib 4mg; F200mg: filgotinib 200mg; F100mg: filgotinib 100mg; MTX: metotrexato; PBO: placebo; T5mg: tofacitinib 5mg; T10mg: tofacitinib 10mg; U15mg: upadacitinib 15mg; U30mg: upadacitinib 30mg

Tabla 3. Características principales de los ensayos clínicos pivotaes de inhibidores JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con intolerancia o fallo a MTX (grupo 3).

	Filgotinib ¹²	Baricitinib ¹³	Tofacitinib ¹⁴	Upadacitinib ¹⁵
Nombre	FINCH 1	BEAM	Oral Estándar	Select monotherapy
Tipo	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego	Fase 3, aleatorizado, doble ciego
Variable medida	ACR20 sem 12	ACR20 sem 12	ACR20 sem 24	ACR20 sem 14
Tiempo de seguimiento (semanas)	52	52	48	54
Tamaño muestral (nº pacientes)	1755	1307	717	648
Brazos	F200mg (n=475)	B4mg (n=487)	T5mg (n=204)	U15mg (n=217)
	F100mg (n=480)	ADA (n=330)	T10mg(n=201)	U30mg (n=215)
	ADA (n=325)	PBO (n=488)	ADA (n=204)	MTX (n=216)
	PBO (n=475)		PBO (n=108)	
Edad media (años)	53	53	54	54
Sexo (% mujeres)	82	77	81	81

B2mg: baricitinib 2mg; B4mg: baricitinib 4mg; F200mg: filgotinib 200mg; F100mg: filgotinib 100mg; PBO: placebo; T5mg: tofacitinib 5mg; T10mg: tofacitinib 10mg; U15mg: upadacitinib 15mg; U30mg: upadacitinib 30mg

Tabla 4. Riesgo Relativo (IC95%) calculado frente a MTX (grupo 1) o placebo (grupo 2 y 3).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Filgotinib 200mg	1,13 (1,04-1,24)	2,12 (1,63-2,77)	1,54 (1,38-1,7)
Filgotinib 100mg	*	1,85 (1,4-2,45)	1,4 (1,26-1,56)
Baricitinib 4mg	1,24 (1,08-1,42)	1,59 (1,33-1,9)	1,75 (1,55-1,98)
Baricitinib 2mg	**	1,69 (1,42-2,01)	**
Tofacitinib 10mg	1,51 (1,29-1,76)	2,46 (1,81-3,35)	1,86 (1,34-2,58)
Tofacitinib 5mg	1,41 (1,21-1,65)	2,24 (1,64-3,06)	1,82 (1,31-2,53)
Upadacitinib 30mg	1,34 (1,19-1,47)	1,83 z (1,5-2,24)	-
Upadacitinib 15mg	1,34 (1,2-1,49)	1,78 (1,45-2,18)	-

*No existe brazo en monoterapia con filgotinib 100mg

** No existe brazo de baricitinib 2 mg en los EC BEGIN y BEAM.

y baricitinib¹³ incluyen aproximadamente el doble de pacientes que los de tofacitinib¹⁴ y upadacitinib¹⁵). Por otra parte, todos los EC tienen un grupo placebo como grupo control, menos el del upadacitinib, que es MTX.

Una vez analizadas las limitaciones para los tres escenarios, se aceptaron para la CI y se procedió al cálculo del RR respecto a placebo/MTX (según el grupo de estudio) de cada fármaco en los 12 EC, cuyo resultado se resume en la tabla 4. Con estos valores de RR, y tras aplicar el

método Butcher, se obtuvieron los valores de Odds Ratio (OR), que quedan resumidos en la tabla 5.

Los datos de upadacitinib en pacientes intolerantes o con fallo a MTX fueron excluidos para la CI por falta de un comparador común, al igual que los del adalimumab del ensayo FINCH1 por no tratarse de un inhibidor del JAK. Por ello, no se ha calculado el RR del upadacitinib en pacientes del grupo 3.

Ningún resultado de las CI obtuvo diferencias estadísticamente significativas, excepto en la comparación de filgotinib 200mg (FINCH3) frente a upadacitinib 30mg (Select Early) y tofacitinib 10mg (Oral Start) en pacientes *naïve*, a favor de filgotinib.

CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos, dado que no se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes fármacos en cuanto a eficacia, la elección de uno u otro para el tratamiento de la artritis reumatoide debería basarse en criterios de seguridad y eficiencia.

Respecto a los resultados obtenidos en las CI de los EC en pacientes *naïve*, podría ser que filgotinib 200mg tuviera un beneficio más modesto que upadacitinib 30 mg y tofacitinib 10mg por mostrar diferencia estadísticamente significativa. No obstante, habría que valorar si esta diferencia es clínicamente relevante. Esto, unido a las limitaciones descritas respecto a las diferencias entre los EC pivotales, hace que estos resultados deban de tomarse con cautela y adaptar de manera individualizada el medicamento a cada paciente según perfil de interacciones, efectos adversos y coste.

Por todo ello, sería de especial interés disponer de una comparación directa de estos fármacos para confirmar la equivalencia.

Tabla 5. Comparaciones indirectas (en OR) de los inhibidores JAK para el tratamiento de la artritis reumatoide.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Dosis mayores						
F200mg vs U30mg	1,19 (1,03-1,36)	0,015	0,86 (0,65-1,15)	0,312	-	-
F200mg vs T10mg	1,34 (1,12-1,60)	0,002	1,16 (0,77-1,74)	0,473	1,21 (0,86-1,7)	0,281
F200mg vs B4mg	1,10 (0,93-1,29)	0,263	0,75 (0,54-1,03)	0,196	1,14 (0,97-1,33)	0,478
U30mg vs T10mg	1,39 (0,98-1,96)	0,062	1,34 (0,93-1,94)	0,114	-	-
U30mg vs B4mg	0,93 (0,78-1,10)	0,379	0,87 (0,66-1,14)	0,304	-	-
T10mg vs B4mg	0,82 (0,67-1,14)	0,062	0,65 (0,45-0,92)	0,016	0,95 (0,66-1,33)	0,732
Dosis menores						
F100mg vs U15mg	-	-	0,96 (0,68-1,36)	0,827	-	-
F100mg vs T5mg	-	-	1,21 (0,8-1,84)	0,370	1,3 (0,92-1,84)	0,137
F100mg vs B2mg	-	-	0,91 (0,66-1,27)	0,590	-	-
U15mg vs T5mg	1,05 (0,87-1,27)	0,597	1,26 (0,87-1,83)	0,226	-	-
U15mg vs B2mg	-	-	0,95 (0,73-1,24)	0,704	-	-
T5mg vs B2mg	-	-	0,75 (0,53-1,08)	0,123	-	-

B²mg: baricitinib 2mg; B⁴mg: baricitinib 4mg; F²⁰⁰mg: filgotinib 200mg; F¹⁰⁰mg: filgotinib 100mg; T⁵mg: tofacitinib 5mg; OR: Odds Ratio; T¹⁰mg: tofacitinib 10mg; U¹⁵mg: upadacitinib 15mg; U³⁰mg: upadacitinib 30mg

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

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide. 2019 [consultado 15/10/2020]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-dePr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-elManejo-de-Pacientes-con-ArtritisReumatoide.pdf>
- MásterSER en enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune. Módulo 1 y 3. Universidad Rey Juan Carlos y la SER.
- Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9.
- Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, Ching D, Stohl W, Kay J, et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial *Ann Rheum Dis* 2021;80:727–738.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):506-517.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2377-86.
- van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naïve Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct;72(10):1607-1620.
- Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 23;322(4):315-325.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):88-95.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507.
- Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2503-2512.
- Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jul;80(7):848-858.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-662.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508-19.
- Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, Zet al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2303-2311.



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

Optimization of the treatment of orthogeriatric patients through a consensual prescription review program between hospital pharmacy and geriatrics services

PLO-SECO I, SÁEZ LÓPEZ P, ROLDÁN NAVARRO P, SÁEZ NIETO C, SANZ MÁRQUEZ S, PÉREZ ENCINAS M.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid, ES)

Fecha de recepción: 20/02/2023 - Fecha de aceptación: 21/03/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400008>

SUMMARY:

Abstract: Potentially inappropriate prescriptions (PPIs) are very common among the elderly population.

Background: Potentially inappropriate prescriptions (PIP) are very prevalent among the elderly population. This leads to a major ratio of adverse reactions to medication.

Aims: To know the prevalence of PIP in elderly patients, classify them and make interventions to reduce the amount of PIP in patient's prescriptions

Methods: Ambispective multidisciplinary interventionist study (February- 2019 - February 2020) on patients over or equal 70 admitted to the Trauma Unit of a general university hospital. Patients with admissions of less than 48 hours or in a terminal state were excluded. All patients underwent a comprehensive geriatric assessment and complete revisions of their home and admission treatments. PIP were identified by applying a checklist tool based mostly on START/STOPP,

Less Chron and Beers criteria. After identifying PIP, we classified them and carried out different kinds of interventions. Six months after, we verified that they had been successful.

Results: 286 PIP were identified in 199 patients. The most prevalent interventions were deprescription (36.0%), dose adjustment (32.2%) and omission of a prescription (18.9%). Six months after we reviewed the home treatments of patients with interventions. The mean number of PIP in this group of patients decreased from 1.71 (SD:1.1) to 0.75 (SD:0.93), ($p<0.001$) and polypharmacy was reduced from 9.83 (SD:4.40) drugs per patient to 9.23 (SD:4.55), ($p<0.05$).

Conclusion: The collaboration between hospital pharmacist and geriatrician allows the detection of PIP and the proposal of personalized alternatives adapted to the individual conditions of each patient that lead to an enduring improvement in the quality and safety of the prescriptions.

Keywords: geriatrics, treatments, inappropriate prescription, elderly, adverse effects.

Optimización del tratamiento de los pacientes ortogeriátricos a través de un programa consensuado de revisión de recetas entre la farmacia de hospital y los servicios de geriatría

RESUMEN

Objetivos: Conocer la prevalencia de las PPI en los pacientes geriátricos ingresados en el servicio de traumatología, clasificarlas y realizar intervenciones para minimizar sus efectos.

Método: Estudio intervencionista multidisciplinar ambispectivo (febrero-2019-febrero2020) en pacientes de 70 años o mayores, ingresados en la Unidad de Traumatología de un hospital general universitario. Se excluyeron los pacientes con ingresos inferiores a 48 horas o en estado terminal. A to-

dos los pacientes se les realizó una valoración geriátrica integral y revisiones completas de sus tratamientos domiciliarios y hospitalarios. Las PPI se identificaron aplicando una lista de comprobación consensuada basada principalmente en los criterios START/STOPP, Less Chron y Beers. Tras identificar las PPI, las clasificamos y llevamos a cabo distintos tipos de intervenciones. Seis meses después, comprobamos si nuestra intervención permanece.

Resultados: Se identificaron 286 PPI en

199 pacientes. Las intervenciones más prevalentes fueron la deprescripción (36,0%) y el ajuste de dosis (32,2%). Seis meses después se revisaron los tratamientos domiciliarios de los pacientes con intervenciones al alta. El número medio de PPI por paciente pacientes disminuyó de 1,71 (DE:1,1) a 0,75 (DE:0,93), ($p<0,001$). La polifarmacia se redujo de 9,83 (DE:4,40) fármacos por paciente a 9,23 (DE:4,55), ($p<0,05$) después de nuestra actuación.

Conclusión: La colaboración entre farmacéutico de hospital y geriatra permite la detección de PPI y la propuesta de alternativas personalizadas adaptadas a las condiciones individuales de cada paciente que conducen a una mejora duradera en la calidad y seguridad de las prescripciones.

Palabras clave: geriátrico, deprescripción, polifarmacia, seguridad, traumatología, efecto adverso.

✉ Isabel Plo Seco · Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Servicio de Farmacia. Calle Budapest, 1, 28922 Alcorcón, Madrid

✉ iploseco@gmail.com

INTRODUCTION

Secular trends of population aging and disease chronification have facilitated a new profile of patient characterized by presenting pluripathology, which is inherently associated with the prescription of complex polytherapy. Poly medication entails a high risk of interactions and adverse reactions to drugs, as well as medication errors, therapeutic cascade and low adherence to treatment^{1, 2}.

A potentially inappropriate prescription (PIP) is one whose risk of producing adverse effects is greater than the expected clinical benefit of its use, especially when there is evidence of the existence of safer and/or more effective therapeutic alternatives. It also includes the omission of clinically indicated drugs, the use of drugs with a different frequency or duration than indicated and the presence of therapeutic interactions and duplicities.

Several studies showed a high prevalence of PIP among older adults which leads to a major ratio of adverse reactions to medication. All of these events result in an unnecessary increase in health care demand, taking into account that 5-20% of hospital admissions of older patients are caused by adverse events associated with medication, many of which preventable^{3, 4}. The application of different strategies for optimizing treatments in elderly patients has shown a reduction of polypharmacy, and consequently, of fragility, according to the literature^{5, 6}. Interventions must be adapted to the settings and patients' needs and the best results in improving important health outcomes, such as readmissions or emergency room visits, have been shown in multifaceted multidisciplinary interventions⁷.

On the other hand, it is important to remind that there is limited knowledge of the efficacy and safety of treatments in elderly patients, given that they are usually excluded from clinical trials⁸. In addition, clinical practice guidelines are focused on isolated pathologies and rarely include specific therapeutic recommendations for pluripathological patients, as most elderly patients are⁹. In this context, a systematic review of patient's individual needs and a comprehensive geriatric assessment is necessary, adapting the treatment to the evolution of the functional and cognitive situation.

Several studies have demonstrated the importance of the role of the hospital pharmacist collaborating with the physician responsible for the patient in the review of treatment during admission and discharge from hospital¹⁰ so that it is important their inclusion in the multidisciplinary team to promote a rational use of medication.

Due to the above, we started a pilot project of intervention in elderly patients admitted to the Traumatology Unit of the hospital for more than 48 hours, beginning a collaboration between pharmacy and geriatrics service. In order to facilitate the detection of PIP in old patients' prescriptions we designed a working tool that we called FARMAGER. In the present study, we aimed to measure the prevalence of PIP among old patients, classify them and make interventions to improve the quality and safety of their admission and home treatments.

METHODS

We carried out an ambispective multidisciplinary interventionist study (February 2019-February 2020) on patients over or equal 70 years old admitted to the Traumatology Unit of the University Hospital Foundation of Alcorcón. Patients younger than 70, with hospital admissions of less than 48 hours or in a terminal state were excluded. The study was performed in three phases.

Phase one

During the first two months, we created a work tool called FARMAGER with the objective of facilitating the systematized review of treatments and the detection of PIP. For its design, we selected some drugs and pharmacological groups in order to prioritize our intervention in them, proposing doses and therapeutic alternatives suitable for the elderly patients. We based the selections of these drugs and the recommendations given in different international explicit methods of identification and adequacy of PIP based on evidence and expert consensus as: the Beers criteria 2019¹¹, the Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (STOPP/ START criteria)¹² and the List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients (Less-Chron criteria)¹³.

We also used the Pharmacogeriatric Guide of the Autonomous Community of Madrid (PGACM)¹⁴ and the alerts and information notes of the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products (AEMPS) that could specially affect older patients^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}.

Furthermore, during this phase, we updated a specific template in the electronic admission medical record adapted to the orthogeriatric patient that contains analgesics, heparin, laxatives and psychotropic drugs, with its adjusted doses and posology.

Finally, we prepared information sheets to inform patients upon discharge about the indications, correct use and risk involved with benzodiazepines to complement the oral information given by the doctor at this point.

Phase two

In the second phase (April-June 2019) we implemented a structured review of the treatments.

During the first 24-48 hours after the admission, a geriatrician performed a detailed comprehensive geriatric assessment including cognitive function, frailty and functional dependence. After the interview, the geriatrician initiates the adaptation of the pharmacological treatment. Meanwhile, a pharmacist validated the pharmacological treatment using the patient's electronic medical records, analytical parameters and both electronic home prescription and electronic hospitalization prescription. The pharmacist verified that chronic treatment was well scheduled and adjusted to the patient's acute situation. We also verified that there were no pharmacological duplicities or interactions, that prescriptions were optimal in the elderly patient and that doses were correctly adjusted to the current renal and hepatic function. To detect PIP and propose alternatives we applied FARMAGER.

At the end of the morning, a brief meeting between pharmacist and geriatrician was conducted where we discussed the possible interventions. The intervention strategies were different depending on where we found

the PIP and the type of PIP detected. The possibilities were the following:

If the intervention was made on electronic admission prescription:

- A. Direct modification of the prescription
- B. Recommendation to the traumatologist in charge.

If the intervention was made on electronic home prescription:

- A. Direct modification of the prescription.
- B. Communication with the primary care doctor in charge.
- C. Recommendations in the discharge report.

If possible, modifications in chronic treatment were carried out gradually and started during the admission to control any possible adverse effect. When patients leaved the hospital, any change in their treatments was explained and discussed with them.

For the evaluation of the program, we collected the following variables: age, sex, diagnosis on admission, comorbidities, number of drugs as usual home treatment, number of drugs during admission (the day the first evaluation was performed), number of PIP in home treatment, number of PIP during admission, number of interventions performed, type of intervention and therapeutic group concerned.

The interventions were coded as: deprescription, dose adjustment, detection of therapeutic duplicity, adjustment of treatment duration, adjustment of treatment frequency, omission of a prescription and change of administration route. It was specified whether the intervention was carried out on chronic treatment or on hospital prescription. Polifarmacy was defined as number of chronic drugs prescribed equal or major 5.

Phase three

In the last part of the project (February 2020) a backward review was carried out to determine the real impact of the program. Using the electronic home prescription we checked if the interventions performed on the chronic treatment had succeeded six months after. We also recorded the number of drugs prescribed at this moment.

Ethical considerations

This study was approved by the hospital Ethics Committee for Research with medicinal products. The interventions were considered by the committee to be a part of the routine clinical practice and therefore no written consent was requested.

Statistical analysis

Absolute and relative frequencies were used to describe the distribution of the qualitative variables and mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR: p25-p75) were used to describe the distribution of the quantitative variables, depending on the distribution of the data.

For the comparison of PIP and polypharmacy six months after the intervention, first we performed a normality test (Kolmogorov-Smirnov) and after we applied Student's t-test. All tests were considered bilateral and those p-values lower than 0.05 were considered statistically significant. For data analysis we used the statistical program Stata MP, 16.0 version.

RESULTS

FARMAGER contains 26 drugs and 11 pharmacological groups and includes 48 recommendations; 14 of them are general recommendations for pharmacological groups and 34 are specific recommendations for specific drugs.

Of these 48 recommendations, 17 were taken from Beers criteria, 15 from STOPP/START criteria, 11 from Less-Chron criteria, 7 are alerts and notes from the AEMPS and 2 are based on the PGACM (4 of them are based in two criteria that overlap). The 11 pharmacological groups comprised are anticholinergics, anticholinesterase drugs, antihypertensive drugs, bisphosphonates, hypnotics, thiazide diuretics, non-steroidal analgesics (NSAID), opioids, proton pump inhibitors, statins and tricyclic antidepressants. We can see the full table as Table 1.

Of the total number of patients admitted to the Traumatology Unit during the study period, 199 were included, 91.2% of the total amount who met the inclusion criteria. The baseline characteristics of the patients included in the study are shown in Table 2.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the patients

Characteristics	Population (nr = 199)
Sex (female) nr (%)	136 (68.34%)
Age (years), median (IQR)	77.55 (74.08 – 82.81)
Principal diagnosis, nr (%)	
knee joint replacement	73 (28.14%)
hip joint replacement	33 (16.50%)
fracture of the femur and others	54 (27.13%)
Nº comorbidities: median (IQR)	5 (4-7)
Nº patients with chronic pathologies, nr (%)	
arterial hypertension	126 (63.31%)
dyslipemia	100 (50.25%)
diabetes	42 (21.10%)
chronic renal disease	32 (16.08%)
malnutrition	16 (8.04%)
heart failure	4 (2.01%)

Polypharmacy in chronic domiciliary treatment was detected in 73.1% of patients (CI95%: 66.5%-78.8%), with a median of 8 drugs (IQR: 5-10) per patient. During hospitalization 97.0% (CI95%: 93.6%-98.6%) of the patients took more than 5 drugs, with a median of 10 drugs (IQR: 8-12) prescribed.

We identified 286 PIP in the sum of domiciliary and hospital treatments of the 199 patients included in the study, with a median of 1 PIP (0-2) per patient. Of all patients, 46 had PIP in their home treatment, 71 had PIP in their hospital treatment, 17 had PIP in both home and hospital treatments and 65 had no PIP.

We made one intervention in 30.2% of patients, two interventions in 15.1% and three or more interventions in 13.6%.

Up to 39.9% of the adjustments were to the usual chronic treatment that patients took at home and 60.1% to the treatment prescribed during admission.

TABLE 1. FARMAGER: drug evaluation for treatment adequacy in the geriatric patient

PHARMACOLOGICAL GROUP	PATIENT TYPE	ALTERNATIVE and special considerations
ANTICHOLINERGICS ANTIMUSCARINICS	Avoid in patients with dementia (LC, B)	
Anticholinesterases and Memantine	Adequacy/deprescribing if GDS >6 (LC)	Keep only one Watch if withdrawal
Anticholinergics	Avoid in geriatric patients at risk of falls, urinary retention, glaucoma, hypotension, QT increase. (SS, B).	Withdraw anticholinergics for incontinence if it does not improve or if severe dementia (LC)
ANTIHISTAMINES		
Hydroxyzine	Avoid in geriatric patients (SS)	Loratadine 10mg Cetirizine 10mg
ANTIAGGREGANTS		
AAS 300MG	Avoid doses > 160mg/day for chronic treatment (B)	
Ticlopidine	Equal benefit and higher risk. Use an alternative (PGMAC)	AAS 100 mg or Clopidogrel 75 mg
Clopidogrel+AAS	Withdraw one after one year of dual therapy following acute coronary syndrome (unless indicated by Cardiology). (LC)	
AINES	Contraindicate if RI, Cardiopathy, Gastrointestinal bleeding, HBP (SS)	
Diclofenac	Limit treatment to one week (B)	
Ibuprofen	Cardiovascular risk with doses > 2400 mg/day (N-AEMPS) Limit treatment to one week (B)	
Dexketoprofen	Limit treatment to 2 days (B)	Max dose: 50mg/day
ANTIDEPRESSANTS		
Tricyclic antidepressant	Avoid in geriatric patients, dementia, glaucoma, arrhythmias, HBP, acute urinary retention, hypotension, sedation, falls. (B)	Use Sertraline/Venlafaxine For neuropathic pain: Gabapentin/Pregabalin
Citalopram	Max dose 20mg/day (A-AEMPS)	
Escitalopram	Max dose 10mg/day (A-AEMPS)	
Fluoxetine	Avoid in geriatric patients (PGMAC)	Sertraline 25-100mg/day
ANTIPSICÓTICOS		
Ziprasidone	Avoid in geriatric patients	If Parkinson's disease or Lewy Body dementia use Quetiapine
ANTIPARKINSONIANS	Avoid biperiden in geriatric patients (B)	L-DOPA/Carbidopa
HYPNOTICS	Avoid long half-life BZD as clobazam, clorazepate, diazepam, flurazepam (B)	Insomnia: Lorazepam 0.5-1 Anxiety: Sertraline or Lorazepam 0.5/8h (2 nd option)
Lorazepam Lormetazepam	Avoid high doses in geriatric patients (SS) Use no more than 4 weeks	Gradual withdrawal
Zolpidem	Max dose in geriatric patient: 5mg/day (A-AEMPS)	
THIAZIDE DIURETICS		
Thiazides	Avoid if at risk of ionic alterations, hypercalcemia and gout. (SS)	
Spironolactone	Avoid the association with amiloride, triamterene, eplerenone, dosipirenone. Higher risk of hyperkalemia if associated with: ACE inhibitor, Angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, heparin, NSAIDs, NaCl (A-AEMPS)	Recommended doses: -Heart failure: 25-50 mg/day -Hydropic decompensation: 100-200 mg/day -RI moderate: 25 mg/48h
DIGOXIN	Use lower doses if geriatric patient or RI (SS)	Max dose: 125 µg/day (SS, B)

TABLE 1. FARMAGER: drug evaluation for treatment adequacy in the geriatric patient

DOMPERIDONE	Avoid if asociated with another drug that prolongs QT or hepatic insufficiency. Use only if nausea or vomiting (A-AEMPS)	Max dose: 10mg/ 3 times per day
IBP	Limit its use to authorized indications (B)	
Omeprazole	20 mg/day indicated as gastroduodenal ulcer prophylaxis if: ³ 1 gastrolesive drug (NSAID, antiplatelet, anticoagulant, corticosteroid, selective serotonin reuptake inhibitor) Discontinue Omeprazole if no indication (SS)	20 mg/12h indicated for the treatment of gastroduodenal ulcer or perforation, gastro-oesophageal reflux disease, high digestive hemorrhage, Zollinger-Edison Syndrome
OPIOIDS	Consider reducing dosage or deprescription if: chronic non-oncologic pain, treatment >6 months (SS), RI, low effectiveness, stable patients with low level of pain, other CNS depressants associated (SS) (B), dementia, risk of falls (B) -Decrease 50% if CKD, hepatic failure and elderly. (B)	Decrease-withdrawal regimen: -Long treatments: reduce 10-25% of daily dose every month. End in 3-9 months -Short treatments: Reduce 10-25% of the daily dose every week. Associate laxative and/or antiemetic (SS).
Tramadol		
ANTI-DIABETICS Insulins	If capillary blood glucose > 180 mg, assess rapid insulin regimen or basal bolus	
Metformin	Consider deprescription if: -Low body mass index (LC) -GFR < 30 ml/min (SS)	iDPP-4 Linagliptin does not require adjustment for RI
Glimepiride Glibenclamide	Withdraw in geriatric patient, RI, HI, cardiovascular risk, polypharmacy (B)	iDPP-4 Glicazide (sulfonylurea with <risk of hypoglycemia)
STATINS	Consider deprescription if: -Low life expectancy (SS) -Low cardiovascular risk -Suspected adverse effects -First prevention in > 80 (LC) -Prevention 2nd Pfeiffer > 8 (monitor LDLH/HDL) (LC)	Maintain if high cardio-vascular risk or repeated events, good functional status or life expectancy > 5 years (SS)
BISPHOSPHONATES	Consider deprescription if: -Treatment duration> 5 years and DMO Tscore> 2,5 (LC) -Immoblised patients (lower risk of falls) (LC) -Avoid oral bisphosphonates if upper gastrointestinal disease (N-AEMPS)	Surveillance for risk of osteonecrosis of the jaw (N-AEMPS)
ANTIGOTOSES		
Allopurinol	Deprescription if secondary prevention and > 5 years without gout (LC)	
HYPOTENSORS	Evaluate the use of a single antihypertensive drug in >80 years of age with Blood Pressure < 160 (withdraw the one that is not 1st line). (SS, LC)	Avoid doxazosine (B)

Abbreviations: B (Beers criteria), SS (STOPP/START criteria), LS (Less-Chron criteria), A-AEMPS (Alert of the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products) N-AEMPS (informative note of the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products), PGACM (Pharmacogeriatric Guide of the Autonomic Community of Madrid). RI (Renal Insufficiency), GB (gastrointestinal bleeding), HBP (high blood presion), BZD (benzodiazepines), ACE-inhibitors (Angiotensin-converting-enzyme inhibitors), CNS (Central nervous system) CKD (chronic kidney disease), HI (hepatic insufficiency).

The pharmacological groups in which we detected more PIP were antihypertensive drugs (19.2%), hypnotic drugs (16.5%) and opioids (13.8%). The frequency of interventions by pharmacological group can be seen in Table 3. The majority of the interventions performed were deprescription (36.0%) followed by dose adjustment (30.8%). The type of interventions made is shown in Table 4.

The percentage of deprescription interventions on medication prescribed during admission was 23.8% and on home treatment was 54.4%. On the other hand, the frequency of dose adjustment interventions accounted for 32.6% of the hospital medication interventions while it was a 28.1% of the interventions on home treatment. New drugs were prescribed in 26.2% of the patients during admission because of our intervention (intervention coded as omission of a drug prescription), and in 7.9% at discharge.

Six months after the intervention the number of PIP on patients' home treatment reduced significantly. Considering only the home treatments where we detected PIP, the number of PIP reduced from a mean of 1.71 (SD: 1.10) to 0.75 (SD: 0.93), ($p < 0.001$) and from a median of 1 (1-2) to a median of 0.5 (0-1), respectively. The Table 5 details the variation in the number of PIP between both periods classified by type of intervention.

Table 3. Frequency of PIP by pharmacological group

Pharmacological group	PIP, no (%)
antihypertensive drugs	50 (19.2)
hypnotics	43 (17.5)
opioids	36 (13.8)
non-steroidal analgesics	26 (10.0)
antidepressants	17 (6.5)
antidiabetics	15 (5.7)
antipsychotics	13 (5.0)
diuretics	8 (3.1)
anticoagulants	8 (3.1)
other	70 (16)

PIP: potentially inappropriate prescription

Table 4. Frequency of type of intervention respect to the total PIP

Type of PIP	PIP, no (%)
deprescription	103 (36.0)
dose adjustment	92 (32.2)
omission of a prescription	54 (18.9)
adjustment of treatment frequency of administration	19 (6.6)
change of administration route	8 (2.8)
therapeutic duplicity	7 (2.4)
adjustment of treatment duration	3 (1.0)

Table 5: number of PIP in home treatment before and after the intervention

PIP in home treatment	Pre-intervention	6 months later	
Total	114	49	
Deprescription	63	29	
Dose adjustment	35	13	P < 0,001
Omission of a drug prescription	9	4	
Frequency of administration adjustment	5	3	
Therapeutic duplicity	2	0	

PIP: potentially inappropriate prescription

The mean number of drugs as chronic home treatment for patients who were intervened on dropped from 9.83 (SD: 4.40) before the program to 9.23 (SD: 4.55) at six months ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The results obtained in our study indicate that more than a half of the patients equal or over 70 years old admitted to a Traumatology Unit have at least one PIP, based on the criteria of the FARMAGER program.

The percentage of patients with at least one PIP in our study was 58.9%. This result is higher than that obtained by other authors internationally, being 46% in a study in the elderly using the STOPP criteria²² and 41% in another study applying the STOPP/START criteria²³. On the contrary, different national studies detected results similar to ours or even superior²⁴.

In addition, the average number of medications prescribed in our study's patients is considered high. We have observed that polypharmacy is present in more than 70% of our patients with a median of 8 drugs prescribed for each individual. These results were higher in the case of hospitalized patients, with a prevalence of polypharmacy of 97%. We can see that PIP can occur at all points of patient care, having been detected in both home and hospital treatment. These results are in line with those of other studies carried out in similar populations²⁵, and are higher than the national average²⁶.

It should be noted that, in our study, the most frequent type of intervention at the level of chronic treatment was deprescription, and that this has been maintained for at least six months in half of the patients. In patients with polypharmacy, literature has described a general inertia to maintain the prescribed treatments²⁷. Therefore, the high level of acceptance of deprescription in our study was noteworthy. This is probably due to the careful communication of the hospital specialists with both the primary care physician and the patient himself, who is made a part in the decision. Several studies show how deprescribing should be a shared decision with the patient and caregivers, and the importance of following up the intervention to make it last in time²⁸.

The therapeutic groups most involved in our interventions were antihypertensives and hypnotics. These results are similar to those of a meta-analysis where benzodiazepines were positioned as the drugs most related to PIP³⁰. A national study carried out in a social health centre where they applied the STOPP/START criteria, placed benzodiazepines and diuretics as the pharmacological groups most associated with PIP²⁵. It

is worth noting how in our study a reduction in benzodiazepine prescriptions was achieved probably thanks to the educational work focused on both health professionals and patients. The informed delivery of the information sheets that reinforced the information given by the physician at the time of discharge may also contributed to maintaining these results over time.³¹ NSAIDs were also highly associated to PIP in our study agreeing with bibliography says³⁰.

In our study, 26.2% of the interventions on patients during admission were coded as omission of a drug, and therefore a new drug was proposed to be prescribed. In some cases, the omitted medication was part of the patient chronic home treatment that was not prescribed during admission by mistake, but in other cases, the collaboration between pharmacist and geriatrician allowed the detection of untreated pathologies.

FARMAGER is an easy and useful tool to detect PIP, and its implementation helps to improve the quality of the prescriptions. However, it is always necessary an individualized assessment of the prescription according to the clinic, the frailty and other circumstances of each patient. In the use of the comprehensive geriatric assessment to evaluate so, hence the necessary collaboration between pharmacist and geriatrician in this type of patient. One of the strengths of the work is therefore the multidisciplinary team, which allows to provide a global and targeted approach to the revision of the treatment of elderly patients.

On the other hand, it is as well intuited an improvement in the prescription of orthogeriatric patients during hospitalization. This may be due to our interventions during February and March 2019, which were approached from a didactic point of view. On the other hand, the implementation of prescription templates adapted to the orthogeriatric patient may have been reflected in an improvement of prescriptions. However, this trend has not been evaluated.

After completion of this study, the FARMAGER review program has being used not only in our hospital but also in the affiliated social health centers. The future would be the validation of the tool through a multicenter study and the programming of an electronic version incorporated to the clinical history as a support system for the clinical decision.

Among the limitations of the study are the limited number of experts to agree on the recommendations of FARMAGER tool and the absence of other professionals involved in the preparation of the table. Also the unicentric nature of the study is another limitation. However, the extensive experience of our hospital pharmacy service in the reconciliation, treatment review and knowledge of optimization strategies and the establishment of a multidisciplinary team which allows to provide a global and targeted approach to the revision of the treatments of elderly patients can be consider a strength of our study.

The project of this study was granted a development financing by the Spanish Society of Hospital Pharmacy

The authors declare no conflict of interest

BIBLIOGRAPHY

- Dequito AB, Mol PGM, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PMLA, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Preventable and Non-Preventable Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: A Prospective Chart Review in the Netherlands. *Drug Safety*. 2011 Nov;34(11):1089–100.
- Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking Beyond Cost and Regimen Complexity. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2011 Feb;9(1):11–23.
- Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple Chronic Conditions: Prevalence, Health Consequences, and Implications for Quality, Care Management, and Costs. *J GEN INTERN MED*. 2007 Dec;22(53):391–5.
- Unutmaz G, Soysal P, Tuven B, Isik AT. Costs of medication in older patients: before and after comprehensive geriatric assessment. *CIA*. 2018 Apr;Volume 13:607–13.
- Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Beobide-Telleria I, Ferro-Uriguen A, Alonso-Renedo J, Casas-Herrero Á, et al. Medicine optimization strategy in an acute geriatric unit: The pharmacist in the geriatric team. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Jun;19(6):530–6.
- Hanlon JT, Schumacher KE, Semla TP. Update of Studies on Drug-Related Problems in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Aug;61(8):1365–8.
- Van der Linden L, Hias J, Dreessen L, Milisen K, Flamaing J, Spriet I, et al. Medication review versus usual care to improve drug therapies in older inpatients not admitted to geriatric wards: a quasi-experimental study (RASP-IGCT). *BMC Geriatr*. 2018 Dec;18(1):155.
- Hilmer SN, Gnjdic D, Abernethy DR. Pharmacoepidemiology in the Post-marketing Assessment of the Safety and Efficacy of Drugs in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012 Feb 1;67A(2):181–8.
- Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2019 Feb;10(1):9–36.
- Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. In: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2021 Apr 27]. p. CD008165.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008165.pub2>
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: 2019 AGS BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674–94.
- Delgado-Silveira E, Mateos-Nozal J, Muñoz García M, Rexach Cano L, Vélez-Díaz-Pallarés M, Albeniz López J, et al. [Inappropriate drug use in palliative care: SPANISH version of the STOPP-Frail criteria (STOPP-Pal)]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2019 May;54(3):151–5.
- Rodríguez-Pérez, Aitana, Eva Rocío Alfaro-Lara, Sandra Albiñana-Pérez, María Dolores Nieto-Martín, Jesús Díez-Manglano, Concepción Pérez-Guerrero, and Bernardo Santos-Ramos. 'Novel Tool for Deprescribing in Chronic Patients with Multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients Criteria: LESS-CHRON Criteria'. *Geriatrics & Gerontology International* 17, no. 11 (November 2017): 2200–2207. <https://doi.org/10.1111/ggi.13062>.
- [Pharmacogeriatric Guide of the Autonomic Community of Madrid] Ref 20224. Madrid: Servicio madrileño de Salud. Consejería Nacional de la Agencia Madrileña de Atención Social. Consejería de políticas sociales y familia. [Internet] [Cited 28 Apr 2021]; [about 550 p.]. Available from <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20224>
- [Spironolactone and Risk of Hyperkalemia]. Ref MUH (FV), 22/2011 [Internet] AEMPS. 2011 Nov 4th [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_22-2011/
- [Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): risk of somnolence the following day]. Ref MUH (FV), 5/2014 [Internet] AEMPS. 2014 Mar 11th [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_05-2014-zolpidem/
- [Citalopram and electrocardiogram QT interval prolongation] Ref MUH (FV), 19/2011. [Internet] AEMPS. 2011 Oct 27th. [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_19-2011-2/
- [Escitalopram: prolongation of the electrocardiogram QT interval] Ref MUH (FV), 23/2011 [Internet] AEMPS 2011 Dec 2nd. [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_23-2011
- [Domperidone and cardiac risk] Ref MUH (FV), 24/2011 [Internet] AEMPS. 2011 Dec 14th. [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_24-2011/
- [Bisphosphonates and risk of atypical femur fractures] Ref MUH (FV) /04/2011 [Internet] AEMPS. 2011 Apr 15th. [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_04-2011/
- [Cardiovascular risk of high doses of ibuprofen or dexibuprofen: recommendations for use] Ref MUH (FV), 4/2015 [Internet] AEMPS. 2015 Apr 13th. [Cited 28 Apr 2021]; [about 2 p.]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_04-ibuprofeno-dexibuprofeno/
- Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1525–33.
- Kara Ö, Arık G, Kızıllarlanoglu MC, Kilic MK, Varan HD, Sümer F, et al. Potentially inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria for older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Aug;28(4):761–8.
- Marrin-Gorricho R, Casajus-navasal A, Carrillo-Acevedo L, Serrano-Pérez A, Barajas-Santos MT, Hurtado-Gómez MF. Análisis de la prescripción potencialmente inadecuada según los criterios STOPP/START en un centro sociosanitario. *Pharm Care Esp* 2017; 19(6): 499-520.
- Moriel MC, Pardo J, Catalá RM, Segura M. Estudio prospectivo de conciliación de medicación en pacientes de traumatología. *Farm Hosp*. 2008;32(2):65-70
- Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las encuestas nacionales de salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatric Gerontol* 2017; 52(1): 2-8.
- Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls –a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatric* 2016; 15: 16: 15.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potler K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 175(5): 827-34.
- Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M Somers A, Colin P and Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. *Eur j Clin Pharmacol*. 2015; 71: 1415-27
- Jokanovic N, Aslani P, Carter S, Duong M, Gnjdic D, Jansen J, et al. Development of consumer information leaflets for deprescribing in older hospital inpatients: a mixed-methods study. *BMJ Open*. 2019 Dec;9(12):e033303.



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

Hospital validation of tablet splitting to obtain non-marketed doses

POUSADA-FONSECA A, RUBIO CEBRIÁN B, MORONA-MINGUEZ I, GARCÍA-MARTÍNEZ D, MENGUAL-BARROSO R, MORIEL SÁNCHEZ C.
Pharmacy Department, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain

Fecha de recepción: 21/02/2023 - Fecha de aceptación: 21/03/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400009>

SUMMARY

Objectives: To validate the process of tablet splitting to obtain non-marketed doses prescribed in a university hospital in the Community of Madrid (Spain).

Material and methods: Using the information management system and the repackaging program products that were being split to get equivalent doses were located. Splitting information was obtained from technical data sheets and Botplus database. Drugs without supported dose-equivalent splitting whose characteristics did not contraindicate subdivision were selected. The mass uniformity test described in the European Pharmacopoeia and a mass loss test were performed to evaluate the equivalence of the doses obtained.

Results: Eighty-four doses obtained by splitting of 72 different drugs were identified. In 30 (41.7%) of the 72 drugs,

there was no evidence to support divisibility into equivalent doses. Among these, 14 were identified as being suitable for assays to validate divisibility. Thirteen drugs (92.9%) (*Edemox* 250 mg, *Trangorex* 200 mg, *Largactil* 25 mg, *Codeisan* 28.7 mg, *Masdil* 60 mg, *haloperidol Esteve* 10 mg, *Hydrapres* 25 mg, *Atarax* 25 mg, *Sinemet Plus* 100 mg, *lorazepam Normon* 1 mg, *metformina Sandoz* 850 mg and *Urbason* 4 mg) met the requirements established in the mass uniformity test and in the mass loss test. *Propranolol Accord* 40 mg was the only drug that failed the assays.

Conclusions: Most of the tablets evaluated met the specifications to validate their use in our hospital. These results represent a solution for almost half of the drugs that were being split into equivalent doses and did not have evidence to support their division.

Keywords: Tablets, Pharmacy service, Hospital, administration and dosage, Pharmacopoeia, Drug compounding.

Validación del fraccionamiento de comprimidos para obtener dosis no comercializadas en un hospital.

RESUMEN:

Objetivos: Validar el fraccionamiento de formas farmacéuticas sólidas para obtener dosis no comercializadas en un hospital universitario de la comunidad de Madrid.

Material y métodos: Utilizando el maestro de artículos y el programa de reenvasado se localizaron los medicamentos que se fraccionaban para obtener mitades equivalentes. La información relativa al fraccionamiento se obtuvo de las fichas técnicas y Botplus. Se seleccionaron medicamentos sin fraccionamiento avalado

cuyas características no contraindicasen la manipulación. Se realizaron el ensayo de uniformidad de masa descrito en la Farmacopea Europea y un ensayo de pérdida de masa.

Resultados: Se identificaron 84 dosis obtenidas por división de 72 fármacos. En 30 (41,7%) de los 72 fármacos no había bibliografía que apoyara la divisibilidad en dosis equivalentes. Entre estos, se identificaron 14 como aptos para realizar los ensayos de validación de la divisibilidad. Trece medicamentos (92,9%) (*Edemox* 250 mg, *Trangorex* 200 mg, *Largactil*

25 mg, *Codeisan* 28.7 mg, *Masdil* 60 mg, *haloperidol Esteve* 10 mg, *Hydrapres* 25 mg, *Atarax* 25 mg, *Sinemet Plus* 100 mg, *lorazepam Normon* 1 mg, *metformina Sandoz* 850 mg y *Urbason* 4 mg) cumplieron los requisitos establecidos en los ensayos. *Propranolol Accord* 40 mg fue el único fármaco que no superó los criterios preespecificados.

Conclusiones: La mayoría de los comprimidos evaluados cumplieron las especificaciones para validar su uso en nuestro hospital. Estos resultados representan una solución para casi la mitad de los medicamentos que se estaban dividiendo en dosis equivalentes y no disponían de evidencia que avalara su división.

Palabras clave: Comprimidos, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Dosis y administración, Farmacopea, Preparaciones farmacéuticas.

INTRODUCTION

When addressing the appropriateness of tablet splitting, regulatory agencies and Good Clinical Practice Guides generally advise against splitting unless this possibility is stated in technical data sheets (TDS)¹. The reason for this guideline is explained in the Spanish Good Practice Guideline for the Preparation of Medications in Hospital Pharmacy Services (SGPHP) as follows²:

"Tablet divisibility is a property that is assessed by the European Union regulatory agencies in accordance with the European Pharmacopoeia (EP) prior to granting marketing authorization for the medicinal product. Once evaluated, this property is included in the information on the drug's package leaflet or in the TDS. Therefore, if such information is included, a tablet can be split."

Despite these indications, there are situations in which the use of split dose drugs is a necessity that is difficult to address with other strategies. For example, there are often discrepancies between marketed doses and the doses used in clinical practice³. In addition, the increase in supply problems (1,643 recorded in 2021 in Spain⁴) encourages the use of this type of measure. In this regard, the SGPHP states that in the absence of available therapeutic alternatives on the market, the pharmacist in charge should assess the benefit/risk of splitting and provides general recommendations indicating those drugs that should not be split²:

1. Drugs under special medical control or with special safety measures (classification repealed from the Spanish Law in December 2019⁵).
2. Drugs with active ingredients with a narrow therapeutic index according to Spanish Law⁶.
3. Modified-release tablets (prolonged, pulsatile or delayed release, including gastroresistant ones).
4. Drugs for buccal use or oral lyophilized.

Therefore, when appropriate, it is the pharmacist's responsibility to evaluate the convenience of this divisibility. In this sense, replicating the assays established in the EP to validate the use of split tablets seems reasonable. In the monograph corresponding to tablets, it is stated that the score line can be used to facilitate administration or to subdivide the tablet into equivalent doses⁷. In the latter case, the need to evaluate the effectiveness of the score line to ensure the mass uniformity of the fractions obtained is established, indicating the test to be carried out (mass uniformity test)^{7,8}. The American Pharmacopoeia (AP) establishes similar parameters to the European ones⁹ and, in addition, up to its 29th edition it included as a requirement a maximum relative standard deviation (RSD) of 6% for each fraction¹⁰. Beyond the official recommendations, some authors have proposed complementary tests (mass loss test and split facility) to validate the divisibility process^{11,12}.

The objective of this study is to validate the process of tablet splitting to obtain non-marketed doses prescribed in our hospital.

MATERIAL AND METHODS

The review and testing were conducted between May 2021 and November 2022. Using the information management system and the hospital's repackaging program, the drugs that were being split in the Pharmacy Service to achieve the prescribed doses were located. Using the Botplus database, the information on tablet splitting was located and compared with the TDS (the latter prevailing in the event of discrepancies).

Using Microsoft Excel 2013, a database of splitting tablets was created in which the following variables were collected: Active ingredient and dose, National Code (NC), commercial brand, available alternative of the target dose (Yes/No), possibility of splitting into equivalent doses available in TDS (Yes/No), possibility of splitting to facilitate swallowing in TDS (Yes/No), modified release (Yes/No), presence of a score line (Yes/No), ability to be administered by enteral tube according to Medisonda guide (Yes/No) and drug with a narrow therapeutic index according to Spanish Law (Yes/No).

Drugs for which the subdivision into equivalent doses was contemplated in the TDS, those for which marketed solid dosage forms were available at the dose sought, and drugs with a narrow therapeutic index were discarded. Among the remaining drugs, only non-enteric-coated, immediate-release tablets with a score line that met at least one of the following characteristics were selected:

- The TDS includes the possibility of splitting the tablet to facilitate swallowing.
- Medications that can be manipulated for enteral tube administration in accordance with the Medisonda Enteral Tube Medication Administration Guide.

The following assays were carried out with the drugs that met the inclusion criteria:

Mass uniformity test adapted from EP⁷:

Take 30 tablets at random, break them and from all the parts obtained from 1 tablet, take 1 part for the test, and reject the other part(s). Weigh each of the 30 parts individually and calculate the average mass. The tablets comply with the test if not more than 1 individual mass is outside the limits of 85 per cent to 115 per cent of the average mass. The tablets fail to comply with the test if more than 1 individual mass is outside these limits, or if 1 individual mass is outside the limits of 75 per cent to 125 per cent of the average mass.

Mass loss test described by Green et al.¹¹:

Take 30 tablets at random. Weigh each tablet. Break each tablet, and weigh each of the subdivided parts. Calculate the loss of mass for that tablet. Repeat the procedure for the other 29 tablets and calculate the mean loss of mass. Criterion for Loss of Mass: The tablets comply with the test if the mean loss of mass is not more than 1%.

RSD calculation:

$$RSD = \frac{100s}{\bar{X}}$$

To split the tablets, the pharmacists included in the study used one of the splitting devices available in the Pharmacy Service.

Two precision balances were used to weigh the tablets and fractions:

1. Ohaus Scout model SKX123 with a maximum weight of 120 g and d=0.001 g.
2. Sartorius model B310S with a maximum weight of 310 g and d= 0.001g.

Microsoft Excel 2013 was used to perform calculations.

Tablets were determined to be suitable for obtaining equivalent doses if they met the requirements stipulated in the uniformity and mass loss tests. The RSD was calculated as a measure of splitting variability, but no cut-off point was established that would condition the validity of the process.

RESULTS

Seventy-two different drugs were identified as being split in the Pharmacy Service (table 1). Forty-two (58.3%) were excluded because obtaining equivalent doses was contemplated in the TDS, 3 (4.2%) because there were marketed alternatives to the dose sought (*erythromycin* 250 mg, *pra-*

sugrel 5 mg and *sulfamethoxazole/trimethoprim* 400/80 mg) and 2 because they have a narrow therapeutic index (digoxin and phenytoin) (2.8%).
Among the remaining 25 drugs, 11 (44%) were found in which the TDS included the possibility of splitting to facilitate swallowing. Of these, 1 (*Sintrom*) was excluded becau-

Table 1: Dosages obtained by splitting in the Pharmacy Service.

Dosage obtained by division	NC² of the Split drug	Brand name of the split drug	Divisible to obtain equivalent doses
ACENOCOUMAROL 0.5 MG (M) ¹	654177	SINTROM 1 MG TAB ³	NO
ACETAZOLAMIDE 125 MG (M)	749267	EDEMOX 250 MG TAB	NO
ALLOPURINOL 150 MG (M)	616797	ALOPURINOL NORMON 300 MG TAB	YES
ALPRAZOLAM 0.125 MG (M)	617662	ALPRAZOLAM NORMON 0.25 MG TAB	NO
AMIODARONE 100 MG (M)	725101	TRANGOREX 200 MG TAB	NO
AMISULPRIDE 100 MG (M)	880666	SOLIAN 200 MG TAB	YES
AMLODIPINE 2.5 MG (M)	602371	AMLODIPINO NORMON 5 MG TAB	NO
ATENOLOL 12.5 MG (Q) ³	649483	ATENOLOL NORMON 50 MG TAB	YES
ATENOLOL 25 MG (M)	649483	ATENOLOL NORMON 50 MG TAB	YES
BACLOFEN 5 MG (M)	780627	LIORESAL 10 MG TAB	YES
BIPERIDEN 1 MG (M)	859892	AKINETON 2 MG TAB	YES
CABERGOLINE 0.25 MG (M)	710401	DOSTINEX 0.5 MG TAB	YES
CAPTOPRIL 12.5 MG (M)	649459	CAPTOPRIL NORMON 25 MG TAB	YES
CAPTOPRIL 6.25 MG (Q)	649459	CAPTOPRIL NORMON 25 MG TAB	YES
CARBAMAZEPINE 100 MG (M)	609420	CARBAMAZEPINA NORMON 200 MG TAB	YES
CARVEDILOL 3.125 MG (M)	795377	CARVEDILOL KRKA 6.25 MG TAB	NO
CHLORPROMAZINE 12.5 MG (M)	777789	LARGACTIL 25 MG TAB	NO
CITALOPRAM 10 MG (M)	600222	CITALOPRAM NORMON 20 MG TAB	YES
CITALOPRAM 15 MG (M)	651319	CITALOPRAM NORMON 30 MG TAB	YES
CLOMIPRAMINE 37.5 MG (M)	695742	ANAFRANIL 75 MG TAB	YES
CLONAZEPAM 0.25 MG (M)	818997	RIVOTRIL 0.5 MG TAB	YES
CLORTALIDONE 12.5 MG (Q)	700570	HIGROTONA 50 MG TAB	YES
CLORTALIDONE 25 MG (M)	700570	HIGROTONA 50 MG TAB	YES
CLOTHIAPINE 10 MG (Q)	654777	ETUMINA 40 MG TAB	YES
CLOTHIAPINE 20 MG (M)	654777	ETUMINA 40 MG TAB	YES
CLOZAPINE 12.5 MG (M)	697423	LEPONEX 25 MG TAB	YES
CODEINE 14.35 MG (M)	796052	CODEISAN 28.7 MG TAB	NO
DEFLAZACORT 15 MG (M)	664131	DEFLAZACORT KERN 30 MG TAB	NO
DEFLAZACORT 3 MG (M)	640235	ZAMENE 6 MG TAB	YES
DIGOXIN 0.125 MG (M)	610212	DIGOXINA KERN 0.25 MG TAB	NO
DILTIAZEM 30 MG (M)	608000	MASDIL 60 MG TAB	NO
ERYTHROMYCIN 250 MG (M)	694016	ERITROMICINA NORMON 500 MG TAB	NO

Table 1 Continued: Dosages obtained by splitting in the Pharmacy Service.

Dosage obtained by division	NC ² of the Split drug	Brand name of the split drug	Divisible to obtain equivalent doses
FLECAINIDE 50 MG (M)	700055	FLECARD 100 MG TAB	YES
FLUOXETINE 10 MG (M)	769497	FLUOXETINA CINFA 20 MG TAB	YES
FUROSEMIDE 20 MG (M)	605560	FUROSEMIDA KERN 40 MG TAB	YES
HALOPERIDOL 5 MG (M)	989475	HALOPERIDOL ESTEVE 10 MG TAB	NO
HYDRALAZINE 12.5 MG (M)	723295	HYDRAPRES 25 MG TAB	NO
HYDROCORTISONE 10 MG (M)	770073	HIDROALTESONA 20 MG TAB	YES
HYDROCORTISONE 5 MG (Q)	770073	HIDROALTESONA 20 MG TAB	YES
HYDROXYZINE 12.5 MG (M)	713032	ATARAX 25 MG TAB	NO
IVABRADINE 2.5 MG (M)	712841	IVABRADINA CINFA 5 MG TAB	YES
LEVODOPA/BENSERAZIDE 100/25 MG (M)	669770	MADOPAR 200/50 MG TAB	YES
LEVODOPA/BENSERAZIDE 50/12.5 MG (Q)	669770	MADOPAR 200/50 MG TAB	YES
LEVODOPA/CARBIDOPA 125/12.5 MG (M)	700580	SINEMET 250/25 MG TAB	YES
LEVODOPA/CARBIDOPA 50/12.5 MG (M)	700579	SINEMET PLUS 100/25 MG TAB	NO
LEVODOPA/CARBIDOPA 100/25 MG (M)	654765	SINEMET RETARD 200/50 MG TAB	YES
LEVOFLOXACIN 250 MG (M)	602811	LEVOFLOXACINO NORMON 500 MG TAB	YES
LEVOMEPRMAZINE 12.5 MG (M)	824391	SINOGAN 25 MG TAB	NO
LEVOTHYROXINE 12.5 MCG (M)	698089	EUTIROX 25 MCG TAB	YES
LITHIUM 100 MG (Q)	700523	PLENUR 400 MG TAB	NO
LITHIUM 200 MG (M)	700523	PLENUR 400 MG TAB	NO
LORAZEPAM 0.5 MG (M)	809558	LORAZEPAM NORMON 1 MG TAB	NO
LORMETAZEPAM 0.5 MG (M)	607697	LORMETAZEPAM NORMON 1 MG TAB	YES
MEMANTINE 5 MG (M)	701426	MEMANTINA QUALIGEN 10 MG TAB	YES
METFORMIN 425 MG (M)	670938	METFORMINA SANDOZ 850 MG TAB	NO
METHYLPREDNISOLONE 2 MG (M)	842500	URBASON 4 MG TAB	NO
METILDIGOXIN 0.05 MG (M)	653426	LANIRAPID 0.1 MG TAB	YES
METOPROLOL 25 MG (Q)	952044	BELOKEN 100 MG TAB	YES
METOPROLOL 50 MG (M)	952044	BELOKEN 100 MG TAB	YES
MIDAZOLAM 3.75 MG (M)	650887	DORMICUM 7.5 MG TAB	NO
NEBIVOLOL 1.25 MG (Q)	661198	NEBIVOLOL SANDOZ 5 MG TAB	YES
NEBIVOLOL 2.5 MG (M)	661198	NEBIVOLOL SANDOZ 5 MG TAB	YES
OXCARBAZEPINE 150 MG (M)	605124	OXCARBACEPINA NORMON 300 MG TAB	YES
PAROXETINE 5 MG (M)	658546	PAROXETINA MABO 10 MG TAB	NO
PHENITOINE 50 MG (M)	650905	SINERGINA 100 MG TAB	NO
PHENOBARBITAL 50 MG (M)	793604	LUMINAL 100 MG TAB	NO
PIRIDOSTIGMINE 15 MG (Q)	672101	MESTINON 60 MG TAB	YES
PIRIDOSTIGMINE 30 MG (M)	672101	MESTINON 60 MG TAB	YES
PRAMIPEXOLE 0.09 MG (M)	665031	PRAMIPEXOL NORMON 0.18 MG TAB	YES

Table 1 Continued: Dosages obtained by splitting in the Pharmacy Service.

Dosage obtained by division	NC ² of the Split drug	Brand name of the split drug	Divisible to obtain equivalent doses
PRAMIPEXOLE 0.35 MG (M)	665033	PRAMIPEXOL NORMON 0.7 MG TAB	YES
PRASUGREL 5 MG (M)	603674	EFIENT 10 MG TAB	NO
PRIMIDONE 125 MG (M)	656560	MYSOLINE 250 MG TAB	YES
PRIMIDONE 62.5 MG (Q)	656560	MYSOLINE 250 MG TAB	YES
PROPRANOLOL 5 MG (M)	696931	PROPRANOLOL ACCORD 10 MG TAB	NO
QUETIAPINE 12.5 MG (M)	603267	QUETIAPINA QUALIGEN 25 MG TAB	NO
RAMIPRIL 1.25 MG (M)	602364	RAMIPRIL NORMON 2.5 MG TAB	YES
SERTRALINE 25 MG (M)	635987	SERTRALINA NORMON 50 MG TAB	YES
SPIRONOLACTONE 12.5 MG (M)	713696	ESPIRONOLACTONA ACCORD 25 MG TAB	NO
SULFAMETHOXAZOLE/ TRIMETHOPRIM 400/80 MG (M)	991919	SEPTIN FORTE 800/160 MG TAB	NO
THIAMAZOLE 2.5 MG (M)	700524	TIRODRIL 5 MG TAB	YES
TIAPRIDE 50 MG (M)	835843	TIAPRIZAL 100 MG TAB	YES
TRAZODONE 25 MG (Q)	606412	TRAZODONA NORMON 100 MG TAB	YES
TRAZODONE 50 MG (M)	606412	TRAZODONA NORMON 100 MG TAB	YES
ZOLPIDEM 5 MG (M)	608414	ZOLPIDEM NORMON 10 MG TAB	YES

1. (M): Medium; 2. NC: National Code; 3. (Q): Quarter; 4.TAB: Tablet.

se it did not have a score line. Of the 14 drugs without specific recommendations for splitting to facilitate swallowing, 8 drugs were identified that did not have an enteric coating, had a score line and were immediate release but only 5 drugs had data on administration by enteral tube in the Medisonda Guide. In total, 15 drugs met the requirements for uniformity and mass loss tests (table 2). Due to the shortage of *Dormicum* 7.5 mg, the study was carried out with 14 drugs, which are listed with their respective batches in table 3.

Table 4 summarizes the performance of the products evaluated. Of the 14 products, only 1 (7.1%) failed the mass uniformity test (*propranolol Accord* 5 mg), while the splitting of the remaining drugs produced no more than one fraction with masses outside the target range of 85% to 115% and therefore passed the test. Three products (21.4%) (*lorazepam Normon* 1 mg, *Hydrapres* 25 mg and *Masdil* 60 mg) had a fraction outside the target range, but none crossed 75% or 125%. In general, the tablets did not crumble, as evidenced by the fact that 100% passed the mass loss test, with no products exceeding a 1% loss. However, during the tests, *Edemox* 250 mg, *haloperidol Esteve* 10 mg, *Sinemet plus* 100 mg/25 mg, *lorazepam Normon* 1 mg and *propranolol Accord* 5 mg presented at least one tablet or fraction with integrity problems during handling as shown in the observations in table 4. Regarding RSD, 9 drugs were below 6%, 4 presented a value between 6 and 10% and only 1 (*Masdil* 60 mg) exceeded 10%.

In summary, 13 of the 14 drugs (92.9%) passed the tests which validate the obtaining of equivalent halves, which was a solution for 43.3% of the 30 drugs that did not have evidence to support their division into equivalent doses (table 1).

DISCUSSION

The results obtained in this study show that the majority (92.9%) of the drugs (whose characteristics do not contraindicate splitting) that were being divided in our hospital meet the requirements established in the EP to be divided into equivalent doses. This performance is substantially superior to those obtained in similar publications, which show a great variability among the results obtained. Similar studies have been published since the 1980s in which the equivalence of split drugs has been evaluated by assessing the mass uniformity of the halves obtained. Among the publications that have shown more modest performances are those published by *Teng et al.* and *Ta-haineh et al.* in which only 18.2% and 25% of the evaluated products passed the mass uniformity tests to which they were subjected^{13,14}. Their results were consistent with previous studies such as those carried out by *Gupta et al.* in 1988 where only one of the five products evaluated was within the preset margin of 20%¹⁵ or that published by *Stimpel et al.* which concluded that only 17% of the drugs evaluated are "excellent for division into equivalent doses"¹⁶. As for studies with more favorable results, *Polli et al.* evaluated the mass uniformity of 12 split drugs and 66.7% of them met the adapted standards of the AP¹⁷. A precedent study that did exceed 40% was carried out by the research of *Sedraty et al.* in which 7 of the 15 products evaluated had less than a fraction exceeding 15% with respect to the mean mass of the product¹⁸.

More recently, some research has used not only mass uniformity as an assessment measure but also content uniformity when evaluating the equivalence of split drugs.

Table 2: Products not divisible into equivalent doses, without target dose alternatives and with a wide therapeutic index.

Dosage obtained by division	NC ² of the Split drug	Brand name of the split drug	Divisible to Facilitate swallowing	Modified release	Score -line	Medisonda	Candidates
ACENOCOUMAROL 0.5 MG (M) ¹	654177	SINTROM 1 MG TAB ⁴	YES	NO	NO	NOT APPLICABLE	NO (No score-line)
ACETAZOLAMIDE 125 MG (M)	749267	EDEMOX 250 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
ALPRAZOLAM 0.125 MG (M)	617662	ALPRAZOLAM NORMON 0.25 MG TAB	NO	NO	YES	NO	NO (No Swallowing/ Medisonda)
AMIODARONE 100 MG (M)	725101	TRANGOREX 200 MG TAB	NO	NO	YES	YES	YES
AMLODIPINE 2.5 MG (M)	602371	AMLODIPINO NORMON 5 MG TAB	NO	NO	NO	NO	NO (No score-line)
CARVEDILOL 3.125 MG (M)	795377	CARVEDILOL KRKA 6.25 MG TAB	NO	NO	YES	NO	NO (No Swallowing/ Medisonda)
CHLORPROMAZINE 12.5 MG (M)	777789	LARGACTIL 25 MG TAB	NO	NO	YES	YES	YES
CODEINE 14.35 MG (M)	796052	CODEISAN 28.7 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
DEFLAZACORT 15 MG (M)	664131	DEFLAZACORT KERN 30 MG TAB	NO	NO	YES	NO	NO (No Swallowing/ Medisonda)
DILTIAZEM 30 MG (M)	608000	MASDIL 60 MG TAB	NO	NO	YES	YES	YES
HALOPERIDOL 5 MG (M)	989475	HALOPERIDOL ESTEVE 10 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
HYDRALAZINE 12.5 MG (M)	723295	HYDRAPRES 25 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
HYDROXYZINE 12.5 MG (M)	713032	ATARAX 25 MG TAB	NO	NO	YES	YES	YES
LEVODOPA/CARBIDOPA 50/12.5 MG (M)	700579	SINEMET PLUS 100/25 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
LEVOMEPRIMAZINE 12.5 MG (M)	824391	SINOGAN 25 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
LITHIUM 100 MG (Q) ³	700523	PLENUR 400 MG TAB	NO	YES	NO	NO	NO (Modified release)
LITHIUM 200 MG (M)	700523	PLENUR 400 MG TAB	NO	YES	NO	NO	NO (Modified release)
LORAZEPAM 0.5 MG (M)	809558	LORAZEPAM NORMON 1 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
METFORMIN 425 MG (M)	670938	METFORMINA SANDOZ 850 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
METHYLPREDNISOLONE 2 MG (M)	842500	URBASON 4 MG TAB	NO	NO	YES	YES	YES
MIDAZOLAM 3.75 MG (M)	650887	DORMICUM 7.5 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
PAROXETINE 5 MG (M)	658546	PAROXETINA MABO 10 MG TAB	NO	NO	NO	NO	NO (No score-line)
PHENOBARBITAL 50 MG (M)	793604	LUMINAL 100 MG TAB	NO	NO	NO	YES	NO (No score-line)
PROPRANOLOL 5 MG (M)	696931	PROPRANOLOL ACCORD 10 MG TAB	YES	NO	YES	NOT APPLICABLE	YES
QUETIAPINE 12.5 MG (M)	603267	QUETIAPINA QUALIGEN 25 MG TAB	NO	NO	NO	NO	NO (No score-line)
SPIRONOLACTONE 12.5 MG (M)	713696	ESPIRONOLACTONA ACCORD 25 MG TAB	NO	NO	NO	NO	NO (No score-line)

1. (M): Medium; 2. NC: National Code; 3. (Q): Quarter; 4.TAB: Tablet.

Table 3: Tested drugs.

Dosage obtained by division	NC ² Split drug	Brand name of the split drug	Batch
ACETAZOLAMIDE 125 MG (M) ¹	749267	EDEMOX 250 MG TAB ³	749267
AMIODARONE 100 MG (M)	725101	TRANGOREX 200 MG TAB	MD5A21003
CHLORPROMAZINE 12.5 MG (M)	777789	LARGACTIL 25 MG TAB	257040A
CODEINE 14.35 MG (M)	796052	CODEISAN 28.7 MG TAB	24663
DILTIAZEM 30 MG (M)	608000	MASDIL 60 MG TAB	210858
HALOPERIDOL 5 MG (M)	989475	HALOPERIDOL ESTEVE 10 MG TAB	220661
HYDRALAZINE 12.5 MG (M)	723295	HYDRAPRES 25 MG TAB	204520A
HYDROXYZINE 12.5 MG (M)	713032	ATARAX 25 MG TAB	350403
LEVODOPA/CARBIDOPA 50/12.5 MG (M)	700579	SINEMET PLUS 100/25 MG TAB	W220948
LEVOMPROMAZINE 12.5 MG (M)	824391	SINOGAN 25 MG TAB	258910A
LORAZEPAM 0.5 MG (M)	809558	LORAZEPAM NORMON 1 MG TAB	T4PL3
METFORMIN 425 MG (M)	670938	METFORMINA SANDOZ 850 MG TAB	MF9479
METHYLPREDNISOLONE 2 MG (M)	842500	URBASON 4 MG TAB	1U005
PROPRANOLOL 5 MG (M)	696931	PROPRANOLOL ACCORD 10 MG TAB	D2200587

1. (M): Medium; 2. NC: National Code; 3.TAB: Tablet.

Table 4: Performance of split drugs.

Dosage obtained by division	Brand name of the split drug	Batch	No. Values outside the range 85%-115% (and outside the range 75%-115%)	Percentage of mass loss % (Max)	% RSD	Observations
ACETAZOLAMIDE 125 MG (M) ¹	EDEMOX 250 MG TAB ²	749267	0 (0)	0.72 (3.3)	5.89	During the assays, 3 fractions were broken into smaller pieces.
AMIODARONE 100 MG (M)	TRANGOREX 200 MG TAB	MD5A21003	0 (0)	0.15 (1.6)	2.60	
CHLORPROMAZINE 12.5 MG (M)	LARGACTIL 25 MG TAB	257040A	0 (0)	0.06 (0.6)	4.54	
CODEINE 14.35 MG (M)	CODEISAN 28.7 MG TAB	24663	0 (0)	0.16 (0.6)	5.62	
DILTIAZEM 30 MG (M)	MASDIL 60 MG TAB	210858	1 (0)	0.3 (1.4)	11.38	
HALOPERIDOL 5 MG (M)	HALOPERIDOL ESTEVE 10 MG TAB	220661	0 (0)	0.65 (4.5)	6.67	During the assays, 3 fractions were broken into smaller pieces.
HYDRALAZINE 12.5 MG (M)	HYDRAPRES 25 MG TAB	204520A	1 (0)	0.12 (0.6)	7.89	
HYDROXYZINE 12.5 MG (M)	ATARAX 25 MG TAB	350403	0 (0)	0.03 (0.3)	3.62	
LEVODOPA/CARBIDOPA 50/12.5 MG (M)	SINEMET PLUS 100/25 MG TAB	W220948	0 (0)	0.08 (0.5)	4.35	3 tablets were broken into multiple pieces upon removal from the blister pack.

Table 4 Continued: Performance of split drugs.

Dosage obtained by division	Brand name of the split drug	Batch	No. Values outside the range 85%-115% (and outside the range 75%-115%)	Percentage of mass loss % (Max)	% RSD	Observations
LEVOMEPROMAZINE 12.5 MG (M) ¹	SINOGAN 25 MG TAB ²	258910A	0 (0)	0.02 (0.1)	3.24	
LORAZEPAM 0.5 MG (M)	LORAZEPAM NORMON 1 MG TAB	T4PL3	1 (0)	0.12 (0.7)	9.41	During the assays 3 fractions fragmented into pieces. Their size makes exact division difficult.
METFORMIN 425 MG (M)	METFORMINA SANDOZ 850 MG TAB	MF9479	0 (0)	0.04 (0.2)	4.48	
METHYLPREDNISOLONE 2 MG (M)	URBASON 4 MG TAB	1U005	0 (0)	0.02 (0.2)	4.92	
PROPRANOLOL 5 MG (M)	PROPRANOLOL ACCORD 10 MG TAB	D2200587	2 (0)	0.06 (0.5)	7.48	During the assays 1 tablet is discarded because it fragments into pieces. Its size makes it difficult to divide accurately.

1. (M): Medium. 2. TAB: Tablet

These studies are uncommon, possibly due to the greater ease of access to a precision balance than to a spectrophotometer or HPLC. In this regard, in 2015 in a study conducted in Egypt, in which the mass and content uniformity (with spectrophotometer) of the fractions of 16 commonly used drugs were evaluated, 62.5% of the products met the pre-specified standards (based on AP specifications). In this study, a perfect correlation was observed between those products that met the mass and content specifications and those that did not¹⁹. In a similar study *Hill et al.* obtained positive results for 50% of the products evaluated for mass uniformity and the same results for content uniformity (measured by HPLC) after mass adjustment²⁰.

The wide variability between studies may be due to several factors. Firstly, the assays used to validate division differ from one study to another. In our case, we used the requirements established in the European and Spanish pharmacopoeias and additionally added the mass loss assay described by *Green et al.*¹¹ The majority of the other articles are based on adaptations of tests collected in the AP^{13,14,17,19,20}, which until its 29th edition included as a requirement a maximum RSD of 6% for each fraction (although in many of the aforementioned studies the range is extended to a maximum of 10%). In this sense, if we had taken this condition into account, our yields would be 64.3% (for a maximum RSD of 6%) or 85.7% (for a maximum RSD of 10%). Another factor that may influence the disparity of results is the selected method to split tablets (by hand, splitting device, knife, etc.). For our study, we selected the use of a splitting device for several reasons. Firstly, it is the tool used by pharmacy technicians at our hospital to split tablets. In addition, several previous studies have pointed out the advantages of this method over the alternatives^{20,21}. This may be an important difference from studies such as that of *Gupta et al.* in which the tablets were broken by hand¹⁵. A third factor that may have an impact on the variability of results is the selection of the drugs tested. Many of the studies did not make a specific selection of the drugs to be split, but

in general mention products “that are usually split”, and include drugs that were excluded from our research, such as medications with a narrow therapeutic index or those that have no score lines^{13–15,19,20}. In our case, we selected scored tablets that met the SGPHP recommendations.

Regarding our findings, in a previous study, we presented the results obtained in the search for alternatives after evaluating and identifying split drugs in our hospital (table 1) in which divisibility to obtain equivalent doses was not recommended in the TDS or by the laboratory. Despite achieving a reduction in inappropriate splitting of 23.4%, the percentage of unsupported division remained above 10%²². These results showed that the search for marketed alternatives and compounding are only partially effective in the difficulty of obtaining the prescribed doses. For this reason, the ability to validate the obtaining of equivalent fractions in 13 of the 14 drugs tested represents an alternative strategy to obtain the prescribed doses. Regarding the limitations of our research, we can highlight the uncertainty in selecting the drugs that are truly candidates for validating division into equivalent doses. Following the SGPHP guidelines, we selected drugs that did not belong to the narrow therapeutic index category and that were of immediate release (discarding those of prolonged, pulsatile or delayed release, including gastroresistant drugs, and those for buccal use or oral lyophilized). In addition, for greater safety, we decided to work only with those products in which TDS guaranteed that they could be manipulated to facilitate swallowing or in which the Medisonda Guide included their use, assuming these indications implied that manipulating the integrity of the tablet did not compromise their bioavailability. Due to the limited literature available and the lack of validated standards, it is difficult to know whether this selection is restrictive or lax.

On the other hand, it is important to keep in mind that tablet handling could be associated with significant variation in stability. For example, although we ruled out enteric-coated drugs, some of the products we split were film-coated and we cannot be certain in what cases the

coating plays a role in stability. Although not much has been written on this subject, some authors have used mass loss to evaluate deliquescence after two weeks of storage without observing significant differences²³. Other study has used HPLC to evaluate the potency of different brands of split gabapentin, establishing that all the products evaluated were stable after nine weeks of storage²⁴. Margiocco *et al.* evaluated the 30-day stability (by spectrophotometry or HPLC) of drugs used in cardiology, found statistically significant losses of content for several active ingredients, although probably not clinically relevant except in the case of digoxin²⁵. At our hospital, split tablets are repackaged with a six-month shelf life.

Another aspect to consider is that, despite the high percentage of drugs that passed the established tests, 30.8% of the drugs presented at least one tablet or fraction with integrity problems during handling, which could raise doubts about the reproducibility of the test. In this sense, one possibility would be to carry out quality control periodically, to evaluate that the tablets meet the established requirements when the process is replicated. In any case, it is essential to perform a visual quality control prior to the repackaging of the medication, to ensure the integrity of the fractions to be dispensed.

Finally, all the tests performed exclusively validate the commercial brand with which the tests were performed. For this reason, a hypothetical change of commercial brand will imply the performance of new assays.

CONCLUSIONS

Most of the tablets evaluated complied with the pre-established specifications to validate their use in our hospital. These results represent a solution with guarantees for almost half of the drugs that were being split and for which there was no evidence supporting their division into equivalent doses. The use of these split drugs should always be accompanied by visual quality control to avoid repackaging crumbling fractions. Further work is needed to evaluate the possibility of expanding the drugs that are candidates for this type of assay when there are no alternatives on the market.

The authors declare no conflict of interest

BIBLIOGRAPHY

1. U.S. Food and Drug Administration. Best Practices for Tablet Splitting [online]. 2013. <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting> (accessed 25 Oct 2022).
2. Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, *et al.* Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [online]. 2014. https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaB-PP_JUNIO_2014_VF.pdf (accessed 26 Oct 2022).
3. Cohen JS. Tablet splitting: imperfect perhaps, but better than excessive dosing. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42(2):160–2. doi: 10.1331/108658002763508443.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe semestral sobre problemas de suministro. Enero-junio 2022 [online]. 2022. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/informes-semestrales/docs/primer-informe-semestral-2022.pdf> (accessed 26 Oct 2022).
5. Real Decreto 717/2019, de 5 de diciembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de

autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente [online]. 2019. https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2019-17611 (accessed 26 Oct 2022).

6. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [online]. 2007. <https://www.boe.es/eli/es/o/2007/09/28/sco2874/con> (accessed 30 Oct 2022).

7. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. European Pharmacopoeia [online]. 2020. <http://www.uspbpep.com/ep60/tablets%200478e.pdf> (accessed 27 Oct 2022).

8. Real Farmacopea Española en Internet [online]. 2022. <https://extranet.boe.es/farmacopea/> (accessed 26 Oct 2022).

9. United States Pharmacopeia and National Formulary, USP44-NF39. Chapter 905: Uniformity of dosage units [online]. 2021. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-BA3755E4-77AA-4DEB-8FE2-4FC78C587E9E_1_en-US (accessed 27 Dec 2022).

10. United States Pharmacopeia and National Formulary, USP29-NF24. Chapter 905: Uniformity of dosage units [online]. 2006. <http://ftp.uspbpep.com/> (accessed 27 Dec 2022).

11. Green G, Berg C, Polli JE, *et al.* Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharm Forum* 2009;35(6):1598–1612. doi: 10.13140/2.1.4057.6807

12. van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: A review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002;53(2):139–45. doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4

13. Teng J, Song CK, Williams RL, *et al.* Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42(2):195–9. doi: 10.1331/108658002763508489

14. Tahaine LM, Gharaibeh SF. Tablet splitting and weight uniformity of half-tablets of 4 medications in pharmacy practice. *J Pharm Pract* 2012;25(4):471–6. doi: 10.1177/0897190012442716

15. Gupta P, Gupta K. Broken tablets: does the sum of the parts equal the whole? *Am J Hosp Pharm* 1988;45(7):1498. doi: 10.1093/ajhp/45.7.1498.

16. Stimpel M, Küffer B, Groth H, *et al.* Breaking tablets in half. *Lancet* 1984;1(8389):1299. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92481-4

17. Polli JE, Kim S, Martin BR. Weight uniformity of split tablets required by a Veterans Affairs policy. *J Manag Care Pharm* 2003;9(5):401–7. doi: 10.18553/jmcp.2003.9.5.401

18. Sedrati M, Arnaud P, Fontan JE, *et al.* Splitting tablets in half. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(4): 548–9. doi: 10.1093/ajhp/51.4.548

19. Helmy SA. Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21(1):76–86. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.1.76

20. Hill SW, Varker AS, Karlage K, *et al.* Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):253–61. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.253

21. Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, *et al.* Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharm J* 2014;22(5):454–9. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014

22. Pousada-Fonseca A, Rubio Cebrian B, Soto-Baselga I, *et al.* Evaluación de la divisibilidad de formas farmacéuticas sólidas para optimizar la dispensación [First Online]. *Rev. OFIL-ILAPHAR*. 2022. <https://www.ilaphar.org/evaluacion-de-la-divisibilidad-de-formas-farmacuticas-solidas-para-optimizar-la-dispensacion/>

23. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer MG, *et al.* Accuracy of splitting un-scored valdecoxib tablets. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(14):1482–3. doi: 10.1093/ajhp/61.14.1482

24. Volpe DA, Gupta A, Ciavarella AB, *et al.* Comparison of the stability of split and intact gabapentin tablets. *Int J Pharm* 2008; 350(1–2):65–9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.041

25. Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, *et al.* Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J Vet Cardiol* 2009;11(1):31–9. doi: 10.1016/j.jvc.2009.04.003



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

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



Comparación de la eficacia de agentes biológicos e inhibidores de JAK en el tratamiento de la espondilitis anquilosante en adultos: protocolo de una revisión sistemática y metaanálisis en red

GARCÍA GIMÉNEZ I¹, MONTERO PÉREZ O², FENIX-CABALLERO S³, ALEGRE-DEL-REY EJ³.

1. Hospital Juan Ramon Jiménez, Unidad de Gestión Clínica Farmacia Hospitalaria.

2. Institut Català d'Oncologia, Pharmacy department.

3. Hospital Universitario de Puerto Real, Pharmacy department.

Fecha de recepción: 26/01/2023 - Fecha de aceptación: 27/02/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400010>

RESUMEN

Introducción: La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática que suele causar inflamación en distintas zonas de la columna vertebral y puede provocar rigidez con el tiempo. Los fármacos biológicos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se utilizan en los casos en los que la enfermedad no se controla con antiinflamatorios no esteroideos. Actualmente, hay 9 fármacos indicados para el tratamiento de la EA: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib y tofacitinib. Esta revisión sistemática pretende comparar la eficacia de los nueve fármacos utilizados actualmente contra la EA en pacientes adultos y establecer si todos ellos podrían considerarse alternativas de beneficio clínico similar.

Métodos y análisis: Se realizarán búsquedas en Pubmed y

EMBASE desde el inicio hasta septiembre de 2022. Se considerarán los ensayos controlados aleatorios (ECA) de adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib y tofacitinib, en pacientes adultos con EA y que midan ASAS40 ($\geq 40\%$ de mejoría y una mejoría absoluta con respecto al valor basal de la *Assessment in SpondyloArthritis international Society*). El riesgo de sesgo se evaluará mediante *Cochrane Risk of Bias Tool* para ECA.

Se realizará un metaanálisis en red mediante método bayesiano, utilizando un modelo de efectos aleatorios, y la heterogeneidad se evaluará estadísticamente mediante la prueba estadística I^2 . Se usará la metodología ATE (alternativas terapéuticas equivalentes) para evaluar la posibilidad de considerar estos medicamentos como equivalentes a nivel de eficacia.

Palabras clave: **espondilitis anquilosante; enfermedades reumáticas; agentes antirreumáticos; productos biológicos.**

Comparison of the efficacy of biologic agents and JAK inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis in adults: a protocol of a systematic review and network meta-analysis

SUMMARY:

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is a rheumatic disease that usually causes inflammation in different areas of the spine and may cause stiffness over time. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs are used in cases in which disease is not controlled with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nowadays, there are 9 drugs indicated for the treatment of AS: adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab

pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib and tofacitinib. This systematic review aims to compare the efficacy of the nine currently used drugs against AS in adult patients and to establish whether all of them could be considered alternatives of similar clinical benefit.

Methods and analysis: Pubmed and EMBASE will be searched from inception to September 2022. Randomised controlled trials (RCT) of adalimumab, inflixi-

mab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, ixekizumab, secukinumab, upadacitinib and tofacitinib, in adult patients with AS and measuring ASAS40 ($\geq 40\%$ improvement and an absolute improvement from baseline of the *Assessment in Spondylo Arthritis international Society*) will be considered. Risk of bias will be assessed using the *Cochrane Risk of Bias Tool* for RCTs.

A Bayesian network meta-analysis will be performed using a random effects model, and heterogeneity will be statistically assessed using the I^2 statistical test. The ATE (Alternative Therapeutic Equivalents) methodology will be used to assess the possibility of considering these drugs as equivalent in terms of efficacy.

Keywords: **Spondylitis, Ankylosing; rheumatic diseases; antirheumatic agents; biological products.**

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática que suele causar inflamación en distintas zonas de la columna vertebral y puede provocar rigidez con el paso del tiempo. Perteneciente al grupo de patologías conocidas como espondiloartropatías^{1,2}. El dolor de espalda y la rigidez pueden aparecer de forma esporádica o continua. Otras zonas del cuerpo (rodillas, hombros, caderas, tobillos, costillas) pueden verse afectadas, apareciendo sintomatología en ellas³.

En la actualidad, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) se utilizan en los casos en que la enfermedad no se controla con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁴. Dentro de los FAMEb, existen dos grupos de fármacos según su mecanismo de acción, que están indicados para el tratamiento de la EA: los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab) y los fármacos inhibidores de la interleucina-17 (IL-17) (ixekizumab, secukinumab). Recientemente se han aprobado otros fármacos con un mecanismo de acción diferente. Se trata de los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), upadacitinib y tofacitinib.

En 2016, *Betts KA et al* publicaron un metanálisis en red (NMA) que comparaba adalimumab, infliximab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol y secukinumab. Sin embargo, ixekizumab, upadacitinib y tofacitinib no estaban disponibles en ese momento⁵. En 2020, *Deodhar et al* realizaron otro NMA, en el que se incluyeron los fármacos previamente listados con la excepción de upadacitinib⁶. Recientemente, *Cao Z et al.* realizaron un NMA frecuentista, que incluía los nueve fármacos (anti-TNF, inhibidores de la IL-17 e inhibidores de JAK) aprobados en la EA, pero con las limitaciones inherentes a un NMA basado en métodos frecuentistas. Además, los resultados se expresaron por superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA por sus siglas en inglés), que es un método habitualmente utilizado para definir resultados en NMA, pero que ignora si las diferencias entre tratamientos son clínicamente significativas⁷.

El objetivo de este estudio es revisar sistemáticamente y comparar la eficacia de los nueve fármacos actualmente utilizados contra la EA en pacientes adultos mediante un metaanálisis bayesiano en red y establecer, mediante la metodología ATE (alternativas terapéuticas equivalentes), si todos ellos podrían considerarse alternativas de beneficio clínico similar.

MÉTODOS Y ANÁLISIS

Este protocolo se ha elaborado de acuerdo con la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses protocols* (PRISMA-P)⁸ y este metaanálisis en red se realizará de acuerdo con la guía PRISMA-NMA⁹.

Bases de datos

Se realizará una búsqueda bibliográfica exhaustiva en dos bases de datos: Pubmed y EMBASE. Se incluirán todos los artículos publicados desde su inicio hasta el 26 de septiembre de 2022. Sólo serán incluidos estudios en español e inglés.

Registro del estudio

Esta revisión sistemática propuesta fue registrada en PROSPERO (CRD42022366852).

Criterios de elegibilidad

- Participantes: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de EA; se excluirán pacientes pediátricos. Pacientes diagnosticados de espondiloartritis axial no radiográfica serán excluidos.

- Intervención: Se incluirán estudios de tratamiento con adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib o upadacitinib.
- Comparador: Otros FAMEb (anti-TNF, inhibidores de IL-17 o inhibidores de JAK) utilizados en la EA o placebo. Estudios sobre fármacos biosimilares serán excluidos.
- Variable: La variable elegida es ASAS40 ($\geq 40\%$ de mejora y una mejora absoluta con respecto al valor basal de la *Assessment in SpondyloArthritis international Society*) medida como resultado principal o secundario en el ensayo clínico aleatorizado a las 12-16 semanas del inicio del tratamiento. ASAS40 es una magnitud superior de la respuesta clínica en comparación con ASAS20 y es la elegida por la Agencia Europea del Medicamento¹⁰. Es más sólida y relevante que ASAS20 pero no tan exigente como ASAS70, alcanzado por un número muy limitado de pacientes
- Diseño de los estudios: Sólo se incluirán ensayos controlados aleatorizados, doble ciego, de fase II o III. Se excluirán revisiones, editoriales, artículos de opinión, estudios cualitativos y casos clínicos. También se excluirán los estudios cuasiexperimentales y no experimentales, como los estudios de cohortes, de casos y controles y de intervenciones tipo antes-después. No se incluirán estudios abiertos.

Extracción de datos

Dos revisores independientes realizarán el cribado de elegibilidad de todos los títulos y resúmenes disponibles, resolviéndose cualquier diferencia mediante discusión o por un tercer revisor. En caso de duda, los revisores evaluarán la elegibilidad del texto completo. Los estudios excluidos se clasificarán según el motivo de exclusión y se eliminarán las citas duplicadas.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluará la calidad metodológica de cada ensayo mediante la *Cochrane Risk of Bias Tool* para ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El sesgo se evaluará como grado alto, bajo o dudoso para elementos individuales de cinco dominios (selección, realización, desgaste, notificación y otros)¹¹. Cualquier desacuerdo se resolverá mediante discusión entre los dos investigadores y/o se consultará a un tercer investigador en caso necesario.

Síntesis de datos y análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo de los resultados. Se tabulará un resumen de los ECA incluidos, incluyendo información relevante como: autor del artículo o nombre del ensayo, año de publicación, diseño del estudio, intervención y comparador, número de pacientes en cada brazo del estudio, medición del ASAS40, tiempo en el que se mide el ASAS40, criterios de inclusión de los estudios (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] ≥ 4 , dolor de espalda ≥ 4 , respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 2 AINE), edad de los pacientes, porcentaje de pacientes incluidos naives a FAMEb y porcentaje de pacientes tratados previamente con FAMEb (anti-TNF), tratamiento concomitante permitido en el estudio y calidad de los estudios incluidos. También se recogerá una lista de los estudios excluidos y los motivos.

La heterogeneidad se evaluará gráficamente con *forest plot* y estadísticamente mediante la prueba estadística I^2 , y se llevará a cabo un NMA. El NMA se elaborará mediante método bayesiano, utilizando un modelo de efectos aleatorios.

El NMA bayesiano se realizará utilizando la aplicación

informática *MetalInsight*¹². Este software realiza cálculos estadísticos bayesianos con el paquete R gemtc versión 0.8-2 y el paquete R BUGSNET versión 1.0.3. Se calcularán la odds ratio y el intervalo de confianza del 95% para cada comparación de tratamientos.

Se utilizará la metodología de Alternativas Terapéuticas de Equivalencia (ATE) para evaluar si dos fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes de eficacia¹³, en función de si la diferencia de eficacia entre ellos supera un intervalo delta previamente establecido. También deben evaluarse la seguridad y otras consideraciones que puedan ser relevantes para el tratamiento.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Se aplicará el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de los ECA se clasificará en 4 niveles: muy baja, baja, moderada o alta.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática y NMA busca comparar la eficacia de todas las moléculas existentes y autorizadas hasta la fecha para el tratamiento de la EA en adultos. El desarrollo de nuevas moléculas y la generación de evidencia mediante ensayos clínicos que otorgan nuevas indicaciones ha permitido que se disponga actualmente de nueve fármacos para tratar esta patología. Sin embargo, las incorporaciones más recientes al arsenal terapéutico de la EA, tales como los inhibidores de JAK, presentan menor evidencia disponible, no sólo de efectividad en esta patología, sino también en seguridad a largo plazo, sobre todo si los comparamos con fármacos como adalimumab o infliximab, con mayor experiencia de uso. Además, en muchas ocasiones, la autorización de un fármaco por parte de las agencias reguladoras para su uso en una patología no requiere un comparador activo en los ensayos clínicos. Esto último se traduce en una ausencia de ensayos clínicos que comparen de forma directa la eficacia y seguridad entre fármacos, y se recurra en su defecto a comparaciones indirectas, tales como los metanálisis.

Los metanálisis son los estudios más apropiados para generar evidencia en la comparación de diferentes fármacos de manera indirecta, pero a pesar de indicarnos las diferencias en la eficacia de los fármacos, no nos sirven para señalar si esas diferencias son clínicamente relevantes o, por el contrario, no tendrán impacto en la práctica clínica y pueden considerarse equivalentes en eficacia o en seguridad.

Para establecer diferentes fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes, lo más apropiado es disponer de ensayos clínicos de equivalencia que demuestren una eficacia similar en función de un rango de equivalencia clínica previamente establecido. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no se dispondrá de esa clase de ensayos y será habitual encontrarse en la situación en la que, valorando la evidencia de mayor calidad disponible, no se disponga de resultados objetivos que indiquen por cuál de los dos fármacos es preciso decantarse. En estas ocasiones, la metodología ATE permite comparar las distintas opciones terapéuticas en ausencia de comparaciones directas para considerarlas como alternativas en eficacia y/o seguridad, y así elegir el tratamiento óptimo según criterios de eficiencia en aquellos casos en los que resulten alternativas terapéuticas equivalentes. La aplicación de la metodología ATE supone un apoyo en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual o en la elaboración de guías de práctica clínica.

Ética y difusión: Los datos no están vinculados a individuos, no se requiere aprobación ética. Los datos se presentarán en conferencias internacionales y en revistas especializadas.

Contribuciones de los autores: SFC y EAdR concibieron el estudio. IGG y OMP redactaron el protocolo de revisión sistemática y metaanálisis. SFC diseñó la estrategia de búsqueda. IGG, OMP y SFC redactaron el manuscrito. IGG, OMP, SFC y EAdR revisaron el manuscrito. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update. Vol. 30, Current Opinion in Rheumatology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 137–43.
- Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun. 2014;48–49:128–33.
- Ennifer J, Orman DG, Ack EES, Ohn J, Avis CD. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor α . <http://dx.doi.org.bvsspa.idm.oclc.org/101056/NEJMoa012664> [Internet]. 2009 Oct 7 [cited 2022 Mar 26];346(18):1349–56. Available from: <https://www-nejm-org.bvsspa.idm.oclc.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012664>
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Feb 14];76(6):978–91. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/6/978>
- Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Ther [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Mar 25];3(2):323. Available from: <http://pmc/articles/PMC5127962/>
- Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Nov 13];39(8):2307. Available from: <http://pmc/articles/PMC7338808/>
- Cao Z, Guo J, Li Q, Li Y, Wu J. Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression. Biomed Res Int [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 9];2022. Available from: <http://pmc/articles/PMC9279076/>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2021 Sep 1;74(9):790–9.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. <https://doi.org/107326/M14-2385> [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2023 Jan 9];162(11):777–84. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M14-2385>
- Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis End of consultation (deadline for comments). 2017 [cited 2023 Jan 12]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Jan 9];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
- Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetalInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. Res Synth Methods [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jan 7];10(4):569–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jrsm.1373>
- Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc). 2014 Jul 22;143(2):85–90.



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

Rabdomiólisis asociada a antibióticos: revisión bibliográfica de casos

VILLADERE PIÑEIRO L¹, CACHAFEIRO PIN A^{1,2}, PÉREZ CASTRO A³, OTERO LOGILDE A²

1. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos (Lugo, España)

2. Servicio de Farmacia. Hospital Público de la Mariña (Lugo, España)

3. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España).

Fecha de recepción: 07/09/2022 - Fecha de aceptación: 10/10/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400011>

RESUMEN

Objetivos: La prescripción frecuente de antibióticos, incluyendo su uso combinado, plantea la necesidad de conocer los posibles efectos adversos derivados de su utilización. Nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica, no sistemática, para conocer los casos de rabdomiólisis asociados al tratamiento con antimicrobianos en pacientes adultos; así como las características individuales de los pacientes y factores concomitantes implicados en la misma.

Métodos: Mediante la metodología PRISMA se seleccionaron artículos publicados hasta el 26 de diciembre de 2021, sobre las rabdomiólisis asociadas al uso de antibióticos en pacientes adultos disponibles en inglés, castellano, francés, alemán e italiano. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Embase y Web Of Science. Se eligieron como términos para realizar la búsqueda: "Rhabdomyolysis/chemically induced", "Anti-Bacterial Agents" y "Drug induced".

Resultados: Se seleccionaron para revisión 34 casos de las 899 referencias recuperadas. La mayoría incluyeron mujeres (58.8%). 16 pacientes (47%) tenían prescritos tratamientos concomitantes, de los cuales 5 (14.7%) eran estatinas. Los antibióticos asociados de forma mayoritaria a rabdomiólisis fueron: quinolonas en 13 casos (38.1%), daptomicina en 8 (14%) y trimetoprim-sulfametoxazol en 5 (14%).

Conclusiones: Los resultados de nuestra revisión de casos evidencian la importancia de los factores individuales del paciente, así como tratamientos concomitantes, que justifican el realizar una monitorización estrecha de signos y/o síntomas, valores analíticos previos al inicio del tratamiento antibiótico y de forma periódica durante el mismo; con independencia de que esta reacción se encuentre, o no, descrita en ficha técnica.

Palabras clave: **antimicrobianos, rabdomiólisis, reacción adversa, causalidad, factores de riesgo.**

Antibiotic induced rhabdomyolysis: case literature review

SUMMARY:

Objectives: Frequent prescription of antibiotics, including their combined use, raises the need for knowledge of the possible adverse effects of their use. The aim of this non-systematic literature review is to analyze the available literature about the cases of rhabdomyolysis associated with antimicrobials in adult patients, their individual characteristics and the concomitant factors involved in it.

Methods: Based on PRISMA methodology, articles published until December

26, 2021, on rhabdomyolysis associated with the use of antibiotics in adult patients available in English, Spanish, French, German and Italian were selected. Databases consulted were Medline, Embase and Web Of Science. Search terms used were: "Rhabdomyolysis/chemically induced", "Antibacterial agents" and "Drug induced".

Results: 34 cases of the 899 retrieved references were selected for review. Most were women (58.8%). 16 patients

(47%) had prescribed concomitant treatments, statins in 5 (14.7%). The antibiotics most commonly associated with rhabdomyolysis were quinolones in 13 (38.1%), daptomycin in 8 (14%), and trimethoprim-sulfamethoxazole in 5 (14%).

Conclusions: The results of our review of cases show the importance of individual patient factors and concomitant treatments that justify close monitoring of signs and/or symptoms, analytical values prior to the start of antibiotic treatment as well as periodically during treatment regardless of whether this reaction was found or not described in the summary of product characteristics

Keywords: **Anti-Bacterial agents, rhabdomyolysis, drug-related side effects and adverse reactions, causality, risk factors.**

INTRODUCCIÓN:

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por la rotura de fibras del músculo esquelético, con la consecuente liberación de sus componentes al torrente circulatorio (mioglobina, creatinin-fosfoquinasa-CPK, aldolasa, lactato deshidrogenasa y electrolitos). La elevación de CPK puede cursar de forma asintomática o derivar en diversas complicaciones, entre las que destacan la insuficiencia renal aguda, síndrome compartimental, hipovolemia, hipocalcemia, hipercalcemia tardía, hiperfosfatemia, hiperpotasemia y coagulación intravascular diseminada¹.

Los criterios diagnósticos incluyen la mioglobinemia, mioglobinuria y elevación de CPK igual o superior a cinco veces el límite superior de normalidad¹. Sus causas pueden ser hereditarias (asociadas a deficiencias enzimáticas) o adquiridas.

Dentro de las causas adquiridas se encuentran el abuso de alcohol, ejercicio físico intenso, compresión muscular, infecciones, drogas de abuso así como las asociadas a la utilización de medicamentos², con una incidencia estimada de 1 por cada 100.000 habitantes³.

Entre los medicamentos más conocidos en la práctica clínica asociados a la misma destacan las estatinas⁴⁻⁵. En España, 6 casos de rabdomiólisis asociada a cerivastatina de un total de 80 resultaron mortales, lo que motivó su retirada del mercado en el año 2001⁶.

Menos conocida es la rabdomiólisis asociada a otras clases de medicamentos. Con respecto a los antibióticos, su prescripción frecuente e inclusive su uso combinado, plantean la necesidad de conocer los posibles efectos adversos derivados de su utilización para poder realizar una detección precoz de los mismos y tratar de minimizarlos. Este objetivo se engloba en los Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA)⁷.

Nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica, no sistemática, con la finalidad de identificar los casos reportados de rabdomiólisis asociada a la administración de antimicrobianos en pacientes adultos; así como conocer los posibles determinantes individuales o condiciones concomitantes asociados a la aparición de esta reacción adversa.

MÉTODOS:**Estrategia de búsqueda y selección de artículos:**

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática, basada en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁸, de artículos relacionados con la rabdomiólisis y los antimicrobianos; disponibles en inglés, castellano, francés, italiano y alemán publicados hasta el 26 de diciembre de 2021.

Se eligieron los siguientes términos como descriptores más adecuados para realizar la búsqueda: "Rhabdomyolysis/chemically induced"; "Anti-Bacterial Agents" y "Drug induced".

Se realizó la estrategia de búsqueda restringida en Medline, utilizando la ecuación final de búsqueda derivada de la combinación de los siguientes operadores booleanos y descriptores: "Rhabdomyolysis/chemically induced" AND "Anti-Bacterial Agents".

Se replicó la búsqueda en Embase y Web Of Science sin encontrar resultados, por lo que se utilizó como ecuación final: "Rhabdomyolysis" AND "Drug induced".

Fueron incluidas aquellas referencias bibliográficas que cumplieren los siguientes criterios (tabla 1):

Tabla 1. Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión
Población:
• Adultos
• Diagnóstico de rabdomiólisis inducida por antibacterianos de uso sistémico (J01)*
Diseño del estudio: casos y series de casos
Criterios de exclusión:
Estudios realizados en pediatría
Estudios realizados en animales
Intoxicaciones medicamentosas, interacciones medicamentosas, asociadas al uso de sustancias no medicamentosas (drogas de abuso, suplementos naturales...)

*Se incluyen el subgrupo terapéutico J01 de la clasificación ATC de medicamentos: tetraciclinas, anfenicoles, penicilinas y otros antibacterianos betalactámicos, sulfamidas y trimetoprim, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, aminoglucósidos, quinolonas y otros antibacterianos (J01X: glicopéptidos, polimixinas, esteroides antibacterianos, derivados imidazólicos y de nitrofurano y otros: fosfomicina, linezolid y daptomicina).

La selección de artículos fue realizada por dos revisores independientes, resolviendo las diferencias por consenso.

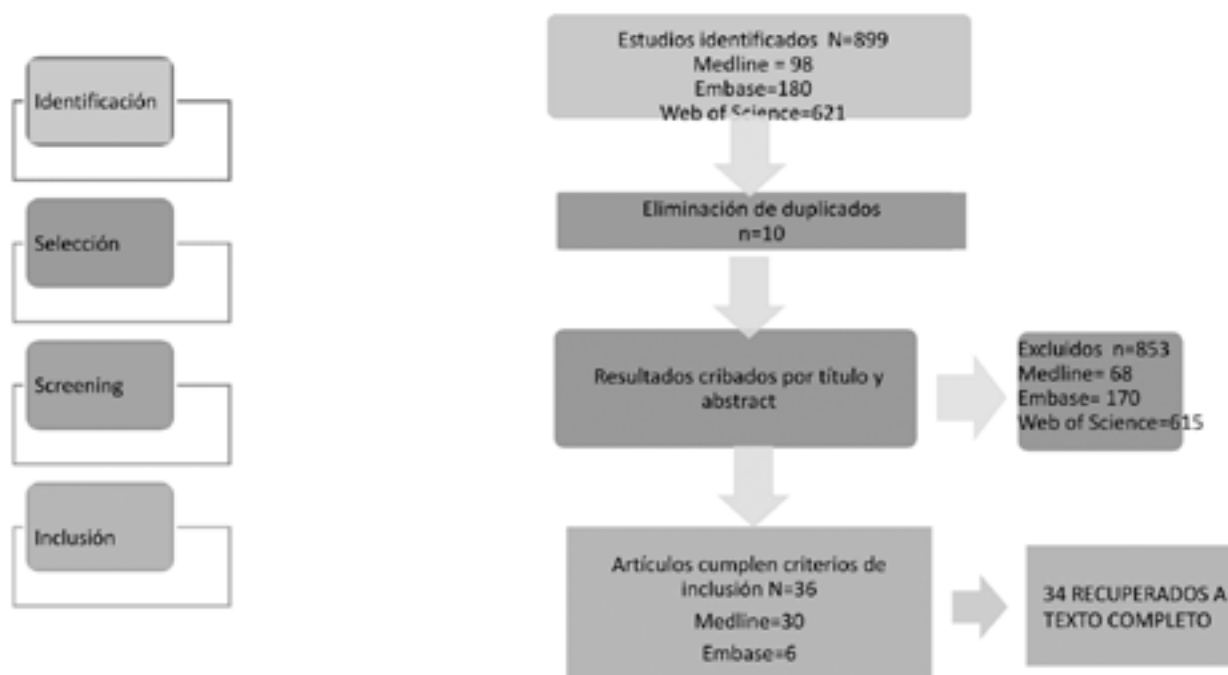
De las referencias incluidas, se extrajeron los siguientes datos: localización geográfica, características de los pacientes (sexo, edad y antecedentes de interés), características del tratamiento antibiótico (motivo de prescripción, pauta posológica y vía de administración), tratamiento domiciliario u otros tratamientos relevantes recibidos durante proceso agudo, características de la reacción adversa (secuencia temporal en días desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta la aparición del efecto adverso, efecto de retirada del medicamento y desenlace), algoritmo de causalidad aplicado y su resultado, descripción de la reacción adversa en la ficha técnica del medicamento y, por último, un apartado de observaciones donde se incluyeron aspectos diferenciales de cada caso.

RESULTADOS:

Siguiendo la estrategia de búsqueda en Medline, se localizaron un total de 98 publicaciones, se examinaron los títulos y resúmenes de todas ellas. Finalmente se incluyeron 30 (30.6%) y se excluyeron 68 (69.4%). La búsqueda en Embase arrojó 180 resultados. Tras cribar por su título y resumen, se incluyeron 10 (5.5%) y excluyeron 170 (94.5%). Al replicar la estrategia en Web Of Science, se localizaron 621 resultados de los cuales se incluyeron 6, que resultaron ser duplicados, excluyendo el resto.

Tras la lectura del título y resumen de los casos localizados, se excluyeron 853 por diferentes motivos: rabdomiólisis asociada a otros medicamentos diferentes de antibióticos (n=417), rabdomiólisis derivada de interacciones de antibióticos con otros medicamentos (n=261), rabdomiólisis asociada a otras causas (ejercicio físico, patologías y procedimientos n= 81), rabdomiólisis asociada al uso de sustancias no medicamentosas (n= 52) y la asociada a intoxicaciones medicamentosas (n= 42).

Un total de 36 casos cumplieron los criterios de inclusión (figura 1), pudiendo recuperarse 34 a texto completo, cuyas principales características se resumen en la tabla 2. La concordancia obtenida entre los revisores en la selección

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

de casos a texto completo obtuvo un índice kappa de 0,90

En los 34 casos individuales analizados, la mediana de edad de los pacientes fue de 46 años (33.5-64). La mayoría fueron mujeres (58.8%). 16 (47%) tenían prescritos tratamientos domiciliarios concomitantes (un 5.8% polifarmacia, definida por más de 5 medicamentos). Entre los tratamientos concomitantes destacaron las estatinas en 5 (14.7%) pacientes, corticoides en 3 (8.8%) y IECA y/o ARaI en 3 (8.8%).

La distribución de casos por antibióticos fue la siguiente: 13 casos (38.1%) correspondieron a quinolonas, 8 (23.5%) a daptomicina, 5 (14%) trimetoprim-sulfametoxazol, 3 (8.7%) polimixinas, 2 (5.8%) macrólidos, 2 (5.8%) linezolid y 1 (2.9%) tetraciclinas.

En cuanto al tipo de infección a tratar, el diagnóstico mayoritario fue la neumonía en 10 pacientes (29.4%) seguido de osteomielitis en 9 (26.5%). La vía de administración mayoritaria fue la intravenosa en 14 pacientes (41.2%).

Respecto al establecimiento de la relación de causalidad se especificó la aplicación de algoritmo de causalidad en 15 casos (44.1%), siendo el más utilizado el de Naranjo en 11 (22.3%) seguido del de Begaud en 2 (5.8%). La mediana de secuencia temporal hasta la aparición del efecto adverso fue de 5 días (3-10) experimentando 33 pacientes (97.1%) resolución completa del cuadro clínico en una mediana de 14 días (7-20.5).

La reacción adversa se encontraba descrita en ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y/o en la de la Food And Drug Administration (FDA) para todos los antibióticos con la excepción de ciprofloxacin, gatifloxacin y linezolid.

Con respecto a las quinolonas, se incluyeron un total de 13 casos independientes⁹⁻²¹. 7 pacientes recibieron tratamientos concomitantes: estatinas en 4 pacientes (30.7%) y corticoides en 3 (23%).

Se propusieron 4 mecanismos explicativos para esta RAM: teoría de la hiperpermeabilidad vascular mediada por TNF α , IL-1, histamina y fibronectina²⁰, degradación muscular en consecuencia de la reducción umbral convulsivo²⁰, inhibición del CYP1A2 por ciprofloxacin¹⁶ así como el posible papel del furo en esta RAM, no observada para quinolonas no fluoradas¹¹.

Para las polimixinas, se hallaron 3 casos independientes²²⁻²⁴. Se expusieron un total de 4 mecanismos explicativos: teoría de la lesión mitocondrial y/o neurotoxicidad²³ e inflamación de las células musculares por el aumento de la permeabilidad de la membrana celular y la lisis resultante²⁴.

En cuanto a los macrólidos, se incluyeron 2 casos²⁵⁻²⁶ proponiendo dos mecanismos: inhibición de isoenzimas del CYP450²⁵ y desarrollo del síndrome de hipersensibilidad a fármacos concomitante a rabdomiólisis²⁶.

Sobre trimetoprim-sulfametoxazol, localizamos 5 casos independientes²⁷⁻³¹. La RAM rabdomiólisis consta registrada en la ficha técnica de la AEMPS y FDA para pacientes VIH pero no en inmunocompetentes. Bujji A et al²⁹ describen el primer caso de rabdomiólisis por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente inmunocompetente.

Se sugirieron 2 mecanismos explicativos: teoría de la inducción de vasculitis por hipersensibilidad en músculo esquelético²⁷ y elevación del calcio libre intracelular (activación de proteasas y fosfolipasas y destrucción del tejido esquelético)²⁷.

En relación a linezolid, se incluyeron 2 casos³²⁻³³. Se propuso como mecanismo la presencia de disfunción mitocondrial secundaria a Síndrome de Leigh (mutación 13513G > A en el gen MT-ND5)³³.

Referente a daptomicina, se incluyeron un total de 8 casos independientes³⁴⁻⁴¹ en los que la posología más frecuente fue 6 mg/kg vía intravenosa (IV) cada 24h. No constan mecanismos explicativos de la RAM.

Con respecto a las tetraciclinas, se incluyó un sólo

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos

Referencia (autor y año)	Localiza- ción	Característi- cas pacientes	Características tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Fujii Y et al (1998) ⁹	Japón	Varón 85 años	ITU: Ciprofloxacino (no específica vía administración y posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Baril L et al (1999) ¹⁰	Francia	Mujer 54 años	ITU: Ofloxacino 200 mg IV/12 h	Clonazepam, diltiazem	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 7 días	Begaud	AEMPS: no comercializado FDA: Si	-
Guis S et al (2001) ¹¹	Francia	Varón 33 años	ITU: norfloxacino 800 mg VO/24 h	No recibe	3 días	Mejoría tras 4 semanas	Resolución completa tras 6 meses	No aplicado	AEMPS:si FDA:no	-Paciente susceptible de hipertermia maligna -Hipótesis fluor-rabdomiólisis
Petitjeans F et al (2003) ¹²	Francia	Mujer 77 años HTA, FA paroxística, EPOC	Neumonía: Levofloxacino 500 mg VO/24 h	Espironolactona-altizida, irbesartán,furosemina , amio- daron y prednisona	6 días	No mejoría	Exitus	WHO Probable	AEMPS: Si FDA: Si	-
Hsiao SH et al (2005) ¹³	Taiwan	Varón 19 años	Celulitis periorbitaria: Ofloxacino 400 mg IV/12 h-le- vofloxacino 300 mg VO/12 h	Prednisona	5 días	Mejoría	Resolución completa 1 mes	Naranjo probable	AEMPS: Si (levofloxacino) FDA: Si, ambos	-
Korzets A et al (2006) ¹⁴	Israel	Varón 68 años, trasplantado renal	Neumonía: Levofloxacino 250 mg VO/24 h	Colchicina, simvastatina, ciclosporina y prednisona	10 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No citado, se asume probable	AEMPS: Si FDA: Si	-
Pratish G et al (2008) ¹⁵	India	Mujer 50 años	ITU: gatifloxacino 200 mg IV/24 h	No recibe	3 días	Mejoría tras 24 horas	Resolución completa 5 días	Naranjo probable	AEMPS: no comercia- lizado FDA: no	-
Khammassi N et al (2011) ¹⁶	Túnez	Mujer 32 años	Pielonefritis aguda: Ciprofloxacino 1000 mg/24 h no específica vía adminis- tración	No descrito	3 días	Mejoría tras 2 semanas	Resolución completa	Begaud	AEMPS: No FDA: No	Mecanismo RAM: inhibición CYP1A2
Gupta A et al (2012) ¹⁷	EE.UU.	Mujer 77 años. DM,HTA, IRC en hemodálisis	Neumonía: -Ambulatorio: levofloxacino (no específica posología) -Ingreso:Levofloxacino 750 mg IV 1 dosis seguido 500 mg VO/48 h	Clopidogrel, perindopril, amlodipino, bisoprolol, atorvas- tatina, insulina, calcitriol, calcio y eritropoyetina	2 días	Mejoría 3-5 días	Resolución completa tras 7 días	Naranjo probable	AEMPS: Si FDA: Si	Se descarta causalidad atorvastatina
Sanjith et al (2012) ¹⁸	India	Mujer 75 años	ITU: Moxifloxacino 400 mg IV/24 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 4 días	Naranjo probable	AEMPS: Si FDA: Si	-
Grisold AJ et al (2013) ¹⁹	Austria	Varón 64 años. SCASEST	Neumonía: Ciprofloxacino 400 mg IV/8 h	No descrito. Iniciada atorvastatina 80 mg/24 h por SCASEST	10 días	Mejoría	Resolución completa 2 meses	Naranjo probable	AEMPS: No FDA: No	Se descarta causalidad atorvastatina

Tabla 2: casos reportados de rabdomiolisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localiza- ción	Característi- cas pacientes	Características tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
John F et al (2016) ²⁰	EE.UU.	Varón 52 años, HTA, rabdomiolisis previa por levofloxacino	Neumonía: Levofloxacino 750 mg/24 h no específica vía adminis- tración	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Explica dos hipótesis mecanis- mo de esta RAM: reducción umbral convulsivo e hiperper- meabilidad vascular
Trasar L et al (2016) ²¹	EE.UU.	Varón 56 años	ITU: Ciprofloxacino (no específica vía administra- ción y posología)	Simvastatina	13 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Evagelopoulou P et al (2007) ²²	Grecia	Mujer 35 años	Neumonía A. baumannii: Colistina (no específica vía administración y posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa tras 5 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	-
Özkan G. et al (2012) ²³	Turquía	Mujer 49 años	Neumonía por Hantavirus + sobreinfec- ción por Acinetobacter; Piperacilina-tazobactam 2.25 g IV/12 h + colistina 150 mg IV/8 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 3 semanas	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Mecanismo RAM: inflamación de las células musculares por aumento en permeabilidad de la membrana celular y la lisis resultante.
Ming Ni et al (2020) ²⁴	Shanghai	Mujer 70 años	Bacteriemia y neumonía por A. baumannii: Polimixina B 25 mg IV/12 h + Meropenem 500 mg IV/12 h	No descrito	5 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No comercia- lizado FDA: Si	Se descarta causalidad meropenem. Mecanismo RAM: lesión mito- condrial y/o neurotoxicidad.
Brener ZZ et al (2009) ²⁵	EE.UU.	Hombre 45 años, debilidad muscular tras recibir claritro- micina hace dos años	Sinusitis aguda: Claritromicina 500 mg VO/12 h	No descrito	6 días	Mejoría	Resolución completa tras 4 días	Naranja Probable	AEMPS: Si FDA: No	Mecanismo RAM: inhibición CYP450
Kong Q et al (2012) ²⁶	India	Mujer 20 años	Acné: roxitromicina VO no específica posología	No descrito	7 días	Mejoría	Resolución completa tras 7 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: No	Mecanismo RAM: Síndrome de hipersensibilidad a fármacos y rabdomiolisis
Walker S et al (2006) ²⁷	EE.UU.	Hombre 39 años, VIH+	Neumonía por P. jirovecii+NAC: Levofloxacino 500 mg IV/24h, TMP-SMX (no específica posología/dosis)	lopinavir/ritonavir, tenofovir/ emtricitabina	2 semanas	Mejoría	Resolución completa tras 6 meses	No aplicado	AEMPS: Si (en pacien- tes VIH) FDA: Si (en pacientes VIH)	- Se descarta causalidad lopinavir/ritonavir, tenofovir/ emtricitabina.
Jen SP et al (2011) ²⁸	EE.UU.	Hombre 33 años, VIH+	- Primer ingreso: diagnóstico VIH+, fluconazol, azitromicina y TMP-SMX 160/800 mg VO /24h (profilaxis P.jirovecii) -Segundo ingreso: Fluidotera- pia, analgésicos, esomeprazol, HBPM	-Al alta primer ingreso: efavi- renz ,emtricitabina/tenofovir -Entre ingresos, desde atención primaria: Reanuda TAR, TMP- SMX, azitromicina. -Al alta segundo ingreso: atovacuna(profilaxis P.jirovecii) y azitromicina	-Primer ingreso: 5 días - Segundo ingreso: 3 semanas	Mejoría	Resolución completa	Naranja probable	AEMPS: Si (en pacien- tes VIH) FDA: Si (en pacientes VIH)	Mecanismos RAM: -Vasculitis por hipersensibili- dad en músculo esquelético. - Elevación del calcio libre intracelular(activación de pro- teasas y fosfolipasas y destruc- ción del tejido esquelético).

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localiza- ción	Caracteristi- cas pacientes	Características tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Ahnurapu B. et al (2014) ²⁹	EE.UU.	Mujer 40 años	ITU: TMP-SMX VO (no especi- fica posología)	No descrito	2 días	Mejoría	Resolución completa	Naranjo probable	AEMPS: Si (en VIH) FDA: Si (en VIH)	Primer caso en paciente inmunocompetente
Petrov M et al (2014) ³⁰	EE.UU.	Hombre 64 años	ITU: TMP-SMX 40/800 mg VO/24 h	Ibuprofeno ,celecoxib, piroxicam, metamizol sódico, preparado comercial (ácido acetilsalicílico + fenacetina + cafeína) ketorolaco y me- loxicam	16 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Si (en VIH) FDA: Si (en VIH)	-
Sparandeo M. et al (2019) ³¹	EE.UU.	Hombre 41 años	ITU: TMP-SMX 160mg /800 mg VO/24 h	No descrito	4 días	Mejoría	Resolución completa tras 8 días	No aplicado	AEMPS: Si (en VIH) FDA: Si (en VIH)	-
Carroll MW et al (2012) ³²	República de Corea	Varón 37 años	Tuberculosis: Linezolid 600 mg/24 h Poste- riormente 300 mg/24h. No específica vía de adminis- tración.	Cicloserina, protonamida, claritromicina, levofloxacino, píridoxina, ranitidina.	155 días	Mejoría	Resolución- completa	Naranjo probable	AEMPS: No FDA: No	Se reinicia linezolid con buena tolerancia
Primiano G et al (2021) ³³	Italia	Mujer 24 años Síndrome de Leigh (mutación 13513G > A en el gen MT-ND5)	Neumonía por SARM Linezolid 600 mg dos veces/día No específica vía de adminis- tración	No descrito	12 h	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: No FDA: No	-
Papadopoulos S. et al (2006) ³⁴	EE.UU.	Mujer 45 años. LMA.	Bacteriemia <i>E. faecium</i> : Daptomicina 550 mg IV (6 mg/kg) /24 h	No descrito	10 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	Naranjo Probable	AEMPS: Si FDA: Si	Otras causas de rabdomio- lisis:citarabina - dosis altas, anfotericina B lipídica, hipocal- cemia y bacteriemia.
Kazory A. et al (2006) ³⁵	EE.UU.	Mujer 53 años. DM, HTA y enfer- medad vascular periférica.	Discritis y osteomielitis: Daptomicina 360 mg IV (6 mg/ kg) /24 h	Ningún fármaco conocido concomitante que induzca rabdomiólisis.	10 días	Mejoría	Resolución completa	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Dosis única diaria - puede no ser completamente protectora. Las RAM musculares aditivas de otros fármacos no son necesarias para que induzca miopatía.
Edwards CM (2006) ³⁶	EE.UU.	Mujer 33 años. Bypass gástrico.	Infección herida quirúrgica: Daptomicina 4 mg/kg IV/24 h	Amoxicilina-clavulánico, TMP-SMX, hidrocodona/ace- tominófén	2 días	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Leve aumento de transami- nasas constante sin causa aparente.
Sbrana F. et al (2010) ³⁷	Italia	Mujer 70 años. Obesidad severa, DM tipo 2, bronquitis asmática, FA, dislipi- demia válvula aórtica prótesis biológica.	Endocarditis <i>Enterococcus faecalis</i> : Daptomicina 6 mg/ Kg IV/12 h. (por error administración)	Estatina (no se indica cual)	9 días	Mejoría	Resolución completa tras 5 días	No aplicado	AEMPS: Si FDA: Si	Concentraciones plasmáticas superiores a las descritas para una dosis diaria, lo que indica una importante acumulación del fármaco en ausencia de IR.

Tabla 2: casos reportados de rabdomiólisis por antimicrobianos (cont.)

Referencia (autor y año)	Localización	Características pacientes	Características tratamiento antibiótico	Tratamiento domiciliario	Secuencia temporal	Efecto retirada medicamento	Desenlace	Algoritmo causalidad	RAM en fichas técnicas	Observaciones
Ferrera C et al (2012) ³⁸	España	Mujer 33 años. Prótesis mecánicas (aórtica y tricúspide).	Endocarditis por <i>Staphylococcus epidermidis</i> : Daptomicina 10 mg/kg IV/24 h	No descrito	3 días	Mejoría	Resolución completa	Naranjo Probable	AEMPS: Si FDA: Si	-
King ST et al (2014) ³⁹	EE.UU.	Mujer 46 años, obesidad, DM tipo 2, HTA.	Osteomielitis: Daptomicina IV 700 mg (6 mg/kg) IV/24 h	Glipizida, metformina, olmesartán, amlodipino	9 días	Mejoría	Resolución completa tras 2 meses	Naranjo Probable	AEMPS: Si FDA: Si	Sistema de Evaluación de Causalidad en Inducidos por Drogas María y Victorino: 12 puntos (posible lesión hepática). Niveles transaminasas lesión hepatocelular leve inducida por fármacos.
Greco CS et al (2016) ⁴⁰	EE.UU.	Mujer 64 años. Cirrosis inducida por metotrexato, artritis psoriásica grave.	Infección protésica por <i>Streptococcus viridans</i> : Daptomicina IV (no específica posología)	Ustekinumab	No especificada, poco después del inicio.	Mejoría	Resolución completa tras 14 días	No consta	AEMPS: Si FDA: Si	Segundo caso informado de rabdomiólisis y DILI secundario al uso de daptomicina
Ramírez-Martín R et al (2018) ⁴¹	España	Varón 86 años. HTA, FA, polimialgia reumática, ICC e insomnio	Discitis lumbar: Daptomicina 350 mg IV/24 h	Prednisona, omeprazol, bisoprolol, acenocumarol, furosemida y lorazepam.	3 días	Mejoría	Resolución completa tras 20 días	Karch-Lasagna probable	AEMPS: Si FDA: Si	-

A. Baumannii: *Acinetobacter baumannii*, AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, CPK: creatinín-fosfoquinasa, DILI: lesión hepática inducida por fármacos, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FA: fibrilación auricular, FDA: Food and Drug Administration, HBPM: Heparina de bajo peso molecular, HTA: Hipertensión Arterial, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IRC: insuficiencia renal crónica, IR: insuficiencia renal, ITU: Infección del tracto urinario, IV: vía intravenosa, LMA: leucemia mieloide aguda, NAC: neumonía adquirida en la comunidad, *P. jirovecii*: *Pneumocystis jirovecii*, RAM: reacción adversa a medicamentos, SARM: *Staphylococcus aureus* metilicilín resistente, SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, TAR: terapia antirretroviral, TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol, WHO: World Health Organization, VIH: virus de inmunodeficiencia humana adquirida, VO: vía oral.

caso ⁴² de una mujer de 20 años con acné tratada con minociclina vía oral, sin posología específica. No recibió tratamientos concomitantes. La duración de exposición hasta el comienzo de los síntomas fue de 42 días.

Se suspendió minociclina, iniciando tratamiento con dexametasona y antihistamínico, con mejoría de síntomas hasta resolución completa. No se aplicó algoritmo de causalidad.

Esta RAM no figuraba ni en la ficha técnica de la AEMPS ni FDA.

Se propuso un mecanismo explicativo de la misma la realización de actividad física intensa en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad no resuelto.

DISCUSIÓN:

Nuestra revisión aporta evidencia sobre la existencia de ciertos antibióticos asociados a este efecto adverso, a priori no tan conocidos. Para daptomicina, en la que el riesgo de rabdomiólisis está establecido, según su ficha técnica⁴³, el nivel de CPK debe controlarse al iniciar el tratamiento y semanalmente mientras se mantenga. La contribución al campo de los resultados de nuestra revisión subrayan la necesidad de aumentar la frecuencia de monitorización en pacientes críticos y/o aquellos que no puedan informar síntomas de miopatía y/o con deterioro de la función renal. Es necesario vigilar signos y/o síntomas de miopatía diariamente durante el tratamiento y monitorizar las transaminasas por el papel que la daptomicina podría jugar en el daño hepático.

Para las quinolonas no se recoge recomendación de monitorización en su ficha técnica. Si bien, ante la sospecha de rabdomiólisis, debe realizarse una valoración individualizada de la necesidad de monitorización de CPK, función renal y transaminasas en pacientes con factores riesgo adicionales de rabdomiólisis (medicamentos concomitantes, insuficiencia renal, edad avanzada, bajo peso, género femenino, entre otros) ya que podría resultar de utilidad para anticipar nuestras actuaciones valorando reducir la dosis o seleccionando un tratamiento antibiótico alternativo.

El perfil de pacientes que padecieron esta RAM en los casos localizados pertenecieron en su mayoría al género femenino destacando a mayores la prescripción de estas en un porcentaje no despreciable de los mismos.

Los resultados de nuestra revisión indican que, con el objetivo de minimizar los factores relacionados con la rabdomiólisis por antimicrobianos, se debe prestar espe-

cial atención a: tratamientos concomitantes (domicilio e ingreso), alteraciones en la función renal, dosis diaria e intervalo administración, condiciones concomitantes y alteraciones electrolíticas³⁴. Este trabajo contribuye a incrementar el conocimiento sobre posibles factores de riesgo que podrían jugar un papel en la causalidad o desarrollo de esta reacción adversa. De todos modos, se precisan más estudios para establecer un perfil individualizado de los factores de riesgo para cada antimicrobiano de forma análoga a los ya descritos para las miopatías por estatinas (edad avanzada, género femenino, complexión delgada, historia de elevación de CPK, antecedentes familiares de miopatía, altas dosis de estatinas, metabolismo e interacciones, entre otros)⁴⁴.

La precaución debe incrementarse al combinarse varios medicamentos que produzcan rabdomiólisis por su efecto aditivo. En este sentido, son diversas las publicaciones sobre rabdomiólisis derivadas de combinación de antibióticos con otros medicamentos⁴⁵⁻⁴⁹. Además, para daptomicina se han publicado casos asociados a su uso concomitante con otros medicamentos, entre los que destacan las estatinas⁵⁰⁻⁵¹.

Por ello, cobra especial relevancia registrar todo el tratamiento del paciente, tanto domiciliario como administrado durante el ingreso, con el objetivo de detectar nuevas interacciones medicamentosas relevantes que no hayan sido descritas con anterioridad como inductoras de rabdomiólisis. En este marco, la educación sanitaria se posiciona como una importante herramienta de prevención frente a la automedicación, incluyendo los antibióticos por el riesgo de interacciones graves.

Destacamos una interesante herramienta de ayuda al profesional sanitario, un atlas de rabdomiólisis inducida por medicamentos "Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA)"⁵², que incluye un listado de medicamentos autorizados por la FDA clasificados en 4 niveles de severidad según su potencial para producir rabdomiólisis teniendo en cuenta las propiedades del medicamento y los datos recogidos postcomercialización. A la hora de generar nuevas evidencias se hace imprescindible recordar la obligatoriedad de notificación de los efectos adversos por parte de los profesionales sanitarios en la fase de postcomercialización, así como la necesidad de difundir a la comunidad científica nuestras experiencias con el objetivo de generar nuevas evidencias.

Respecto al establecimiento de la relación causal, en la actualidad, no existen algoritmos específicos para el diagnóstico de rabdomiólisis medicamentosas. Entre los más aceptados se encuentra el de Naranjo, especialmente si se trata de reacciones adversas no conocidas⁵³. Los resultados de nuestra revisión ponen de manifiesto una falta de uniformidad en la aplicación de algoritmos de causalidad siendo el de Naranjo el más utilizado. Si bien, el desarrollo de guías por parte de equipos de trabajo multidisciplinar, se posiciona como una valiosa estrategia a la hora de definir algoritmos diagnósticos entre los que se puede incluir la detección de polimorfismos genéticos por jugar un papel importante en el desarrollo de esta RAM.

Por otro lado, se fomentaría la detección precoz de este efecto adverso reduciendo su morbilidad, no obstante, son precisos más estudios que confirmen esta hipótesis. Asimismo, la incorporación del farmacéutico al equipo asistencial constituye una práctica fundamen-

tal para asegurar una adecuada monitorización de los efectos adversos de los medicamentos así como realizar una valoración individualizada de la necesidad de interrupción y/o modificación de los tratamientos debido a condiciones clínicas intercurrentes o interacciones medicamentosas concomitantes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Ochsner journal*. 2015;15(1): 58-69.
- 2.- Cortés R, Kleinstaub K, Paz Vargas C, Avaria MA. Rabdomiólisis metabólica: actualización. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2018; 29(5): 553-559. doi:10.1016/j.rmcl.2018.08.003
- 3.- Wen Z, Liang Y, Hao Y, Delavan B, Huang R, Mikailov M, et al. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. *Drug discovery today*. 2019;24(1), 9-15. doi:10.1016/j.drudis.2018.06.006
- 4.- Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can*. 2014 Spring;66(2):124-32. doi: 10.3138/ptc.2012-65
- 5.- Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:211-219. doi: 10.2147/DHPS.S333738
- 6.- García-Sabina A, Gullín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012;36(2):97-108. doi: 10.1016/j.farma.2011.02.010
- 7.- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012; 30(1):22.e1-22.e23. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.018
- 8.- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n160. doi: 10.1136/bmj.n160
- 9.- Fujii Y, Higashi K, Enomoto S, Okada M, Yamane H, Tsujiuchi K. A case of rhabdomyolysis apparently induced by ciprofloxacin hydrochloride, complicated by acute renal failure. *和歌山医学*. 1998; 49(3):361-366.
- 10.- Baril L, Maisonneuve T, Jasson-Molinier M, Haroche J, Bricaire F, Caumes E. Acute rhabdomyolysis during treatment with ofloxacin-a case report. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(6):1598-9. doi: 10.1086/313551
- 11.- Guis S, Jouglard J, Kozak-Ribbens G, Figarella-Branger D, Vanuxem D, Pellissier JF, et al. Malignant hyperthermia susceptibility revealed by myalgia and rhabdomyolysis during fluoroquinolone treatment. *J Rheumatol*. 2001; 28(6):1405-6.
- 12.- Petitjeans F, Nadaud J, Perez JP, Debien B, Olive F, Villeveille T, et al. A case of rhabdomyolysis with fatal outcome after a treatment with levofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59(10):779-80. doi: 10.1007/s00228-003-0688-x
- 13.- Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YY, Hsu MY, Wu TJ. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;(1):146-9. doi: 10.1345/aph.1E285
- 14.- Korzets A, Gafer U, Dicker D, Herman M, Ori Y. Levofloxacin and rhabdomyolysis in a renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3304-5. doi: 10.1093/ndt/gfl396
- 15.- George P, Das J, Pawar B, Badyal D. Gatifloxacin-induced rhabdomyolysis. *J Postgrad Med*. 2008; 54(3):233-4. doi: 10.4103/0022-3859.41813
- 16.- Khammassi N, Abdelhedi H, Mohsen D, Ben Sassi M, Cherif O. Rhabdomyolysis et insuffisance rénale aiguë sous traitement par ciprofloxacin [Rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to ciprofloxacin therapy]. *Thérapie*. 2012;67(1):67-8. doi: 10.2515/therapie/2012005
- 17.- Gupta A, Guron N, Harris M, Bell R. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a hemodialysis patient. *Hemodial Int*. 2012;16(1):101-3. doi: 10.1111/j.1542-4758.2011.00592.x
- 18.- Sanjith S, Raodeo A, Clerk A, Pandit R, Karnad DR. Moxifloxacin-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4):725. doi: 10.1007/s00134-012-2502-7
- 19.- Grisold AJ, Hoenigl M, Ovcina I, Valentini T, Fruhwald S. Ventilator-associated pneumonia caused by OXA-48-producing *Escherichia coli* complicated by ciprofloxacin-associated rhabdomyolysis. *J Infect Chemother*.

- 2013;19(6):1214-7. doi: 10.1007/s10156-013-0628-3
- 20.-John F, Oluronbi R, Pitchumoni CS. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):235. doi: 10.1186/s13256-016-1004-6
- 21.-Trasar L, Mirza N, Lisawat P, Raut R, Shih W. Thrombotic thrombocytopenic purpura and rhabdomyolysis associated with ciprofloxacin use. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):A1-A118.
- 22.-Evangelopoulou P, Katsaros A, Myrianthefs P, Karatzas S, Boutzouka E, Filidissis G, et al. Colistin and rhabdomyolysis: a causative agent or an innocent bystander? *Intensive Care Med*. 2007;33(3):556-7. doi: 10.1007/s00134-006-0515-9
- 23.-Özkan G, Ulusoy Ş, Gazioğlu S, Cansız M, Kaynar K, Arı D. Rhabdomyolysis and severe muscle weakness secondary to colistin therapy. *Ren Fail*. 2012;34(7):926-9. doi: 10.3109/0886022X.2012.684513
- 24.-Ni M, Meng X, Wang L, Zhao Y, Yu M, Shi S. Polymyxin B-induced rhabdomyolysis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;23;99(43):e22924. doi: 10.1097/MD.00000000000022924
- 25.-Brenner ZZ, Bilik I, Khorets B, Winchester JF, Bergman M. Rhabdomyolysis following clarithromycin monotherapy. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):78. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31819e221f
- 26.-Kong Q, Sang H, Zhang M, Zeng M, Hu WX, Deng DQ, et al. Rhabdomyolysis associated with roxithromycin hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(2):197-9. doi: 10.4103/0378-6323.93645
- 27.-Walker S, Norwood J, Thornton C, Schaberg D. Trimethoprim-sulfamethoxazole associated rhabdomyolysis in a patient with AIDS: case report and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2006;331(6):339-41. doi: 10.1097/00000441-200606000-00011
- 28.-Jen SP, Sharma R. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated rhabdomyolysis in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS*. 2011;22(7):411-2. doi: 10.1258/ijsa.2009.009516
- 29.-Ainapurapu B, Kanakadandi UB. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced rhabdomyolysis. *Am J Ther*. 2014;21(3):e78-9. doi: 10.1097/MJT.0b013e31824567fe
- 30.-Petrov M, Yatsynovich Y, Lionte C. An unusual cause of rhabdomyolysis in emergency setting: challenges of diagnosis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):123.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.041
- 31.-Sperandeo M, Pantic D, Army J. Acute Toxin-mediated Rhabdomyolysis During Treatment With Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3(4):357-360. doi: 10.5811/cpcem.2019.7.42688
- 32.-Carroll MW, Choi H, Min S, Hwang S, Park H, Song T, et al. Rhabdomyolysis in a patient treated with linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1624-7. doi: 10.1093/cid/cis293
- 33.-Primiano G, Servidei S. A severe linezolid-induced rhabdomyolysis and lactic acidosis in Leigh syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2021;44(1):4-5. doi: 10.1002/jimd.12328.
- 34.-Papadopoulos S, Ball MA, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS. Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(12): e108-e110. doi: 10.1086/504379
- 35.-Kazory A, Dibadj K, Weiner ID. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 57(3):578-579. doi:10.1093/jac/dki476
- 36.-Edwards CM, King K, Garcia RJ. Early-onset rhabdomyolysis associated with daptomycin. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2006; 14(5): 327-328.
- 37.-Sbrana F, Di Paolo A, Pasanisi EM, Tagliaferri E, Arvia C, Puntoni M, et al. Administration interval and daptomycin toxicity: a case report of rhabdomyolysis. *J Chemother*. 2010;22(6):434-5. doi: 10.1179/joc.2010.22.6.434
- 38.-Ferrera C, Vilacosta I, Vivas D, Olmos C. Miopatía grave por daptomicina [Severe daptomycin-induced myopathy]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(3):138-139. doi:10.1016/j.medcli.2011.12.001
- 39.-King ST, Walker ED, Cannon CG, Finley RW. Daptomycin-induced rhabdomyolysis and acute liver injury. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(7):537-540. doi:10.3109/00365548.2014.901555
- 40.-Greco CS, Velidi S. Rhabdomyolysis and drug-induced liver injury secondary to daptomycin use. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2016; 24(3): e11-e12.
- 41.-Ramírez-Martín R, Pérez-Rodríguez P, Rico-Nieto A, Mauleón-Ladrero C. Rabbdomiólisis de inicio precoz e insuficiencia renal aguda asociadas a daptomicina. Caso clínico y revisión de la literatura [Early onset rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the administration of daptomycin. A Case report and literature review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(6):362-363. doi:10.1016/j.regg.2018.05.008
- 42.-Rahman Z, Weinberg J, Scheinfeld N. Minocycline hypersensitivity syndrome manifesting with rhabdomyolysis. *Int J Dermatol*. 2002;41(8):530-1. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.15636.x
- 43.-Ficha técnica AGEMED de Cubicin®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05328002/FT_05328002.html [Consultado 2/01/2022]
- 44.-Forcadell-Peris MJ, Diego-Cabanes C. Rabbdomiólisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. *Semergen*. 2014;40(4):91-4. doi: 10.1016/j.semerg.2014.01.007
- 45.-Bouchard J, De La Pena N, Oleksiuk LM. Levofloxacin-induced rhabdomyolysis in a patient on concurrent atorvastatin: Case report and literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Dec;44(6):966-969. doi: 10.1111/jcpt.13010
- 46.-Sawant RD. Rhabdomyolysis due to an uncommon interaction of ciprofloxacin with simvastatin. *Can J Clin Pharmacol*. 2009 Winter;16(1):e78-9.
- 47.-Bataillard M, Beyens MN, Mounier G, Vergnon-Miszczyscha D, Bagheri H, Cathebras P. Muscle Damage Due to Fusidic Acid-Statins Interaction: Review of 75 Cases From the French Pharmacovigilance Database and Literature Reports. *Am J Ther*. 2019;26(3):e375-e379. doi: 10.1097/MJT.0000000000000679
- 48.-Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):869-76. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004
- 49.-Fernández-Ferreiro A, Pose-Reino A, Martínez-Bahamonde F, Paris M, Guemas E, González-Barcia M, Lamas MJ. Serotonin syndrome, rhabdomyolysis and convulsion associated with drug interaction between venlafaxine and amoxicillin/clavulanic acid. *Actas Esp Psiquiatr*. 2016 Sep;44(5):193-202.
- 50.-Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, et al. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis*. 2018;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287
- 51.-Bland CM, Bookstaver PB, Thomas S. Successful re-challenge of daptomycin therapy after initial rhabdomyolysis with co-administration of simvastatin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(6):549-50. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.08.003
- 52.-Wen Z, Liang Y, Hao Y, Delavan B, Huang R, Mikailov M, Tong W, Li M, Liu Z. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. *Drug Discov Today*. 2019;24(1), 9-15. doi: 10.1016/j.drudis.2018.06.006
- 53.-Kyonen M, Briones I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Med Chile*. 2015; 143(7): 880-886. doi:10.4067/S0034-98872015000700009



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

Seguridad del paciente y telefarmacia con envío a domicilio: Revisión temática estructurada

CACHAFEIRO PIN AI¹, VILLADERO PIÑEIRO L², PÉREZ CASTRO A³

1 Hospital Público de la Mariña (Lugo, España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos (Lugo, España)

3 Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Fecha de recepción: 6/12/2022 - Fecha de aceptación: 2/01/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400012>

RESUMEN

Objetivo: El envejecimiento de la población, la cronificación de enfermedades y la reciente situación de emergencia sanitaria por la pandemia SARS-Cov2, han propiciado el auge de nuevas estrategias de atención al paciente como la telefarmacia y la dispensación domiciliar de medicamentos. El objetivo de esta revisión es establecer el efecto de la telefarmacia y el envío de medicamentos en la seguridad del paciente.

Métodos: Revisión estructurada, siguiendo los ítems de guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), de los artículos de investigación publicados en Medline/Pubmed y Embase entre de 1 mayo de 2012 a 1 de mayo de 2022 sobre el envío de medicamentos a domicilio con teleconsulta de atención farmacéutica.

Resultados: Se localizaron 24 publicaciones. Tras eliminar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión/exclusión, 5 estudios observacionales fueron incluidos. Los resultados se revisaron por pertinencia y exploraron aspectos relativos al desarrollo, implementación y resultados de las iniciativas puestas en marcha. No se aborda la identificación de los errores de medicación o dispensación de forma exhaustiva. Se observa un alto grado de satisfacción en los pacientes.

Conclusiones: La telefarmacia con envío a domicilio constituye una prometedora herramienta para mantener la continuidad asistencial, con alto grado de satisfacción, de los pacientes ambulatorios. Si bien la seguridad del paciente parece no estar condicionada, se necesitan nuevos estudios que tengan como objetivo principal registrar los errores de medicación producidos en este nuevo circuito.

Palabras clave: Telefarmacia, Envío de medicación a domicilio, Farmacia hospitalaria, Errores de medicación, Satisfacción del paciente.

Patient safety and telepharmacy with home delivery: structured thematic review

SUMMARY:

Objective: The aging of the population, the chronification of diseases and the recent health emergency situation due to the SARS-Cov2 pandemic have led to the rise of new patient care strategies such as telepharmacy and home dispensing of medicines. The objective of this review is to establish the effect of telepharmacy and drug delivery on patient safety.

Methods: Structured review, following the PRISMA guideline items (Preferred

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), of the research articles published in Medline/Pubmed and Embase between May 1, 2012 and May 1, 2022 on the submission of medicines at home with teleconsultation of pharmaceutical care. Results: 24 publications were located. After removing duplicates and applying the inclusion/exclusion criteria, 5 observational studies were included. The results were reviewed for relevance

and aspects related to the development, implementation and results of the initiatives launched were explored. The identification of medication or dispensing errors is not comprehensively addressed. A high degree of patient satisfaction is observed.

Conclusions: Telepharmacy and drug home delivery are promising tools to maintain continuity of patients care with a high degree of satisfaction. Although patient safety does not seem to be conditioned, new studies are needed to address medication errors in this new form of health care.

Keywords: Telepharmacy , Home delivery, Hospital pharmacy service, Medication errors, Patient satisfaction.

INTRODUCCIÓN

La publicación en 1999 del informe "Error es humano" (To err is human: Building a safer health system)¹ por el Institute of Medicine (IOM) puso de manifiesto la magnitud de los daños derivados de la asistencia sanitaria en EEUU: entre 44000 a 98000 personas mueren al año en los hospitales como consecuencia de este tipo de errores. A partir de ese momento, la seguridad del paciente pasó a constituir el estandarte principal de la calidad asistencial. La prevención de eventos adversos y errores de medicación fue abordado de forma prioritaria por las administraciones sanitarias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que uno de cada 10 pacientes sufre un evento adverso evitable cuando utiliza los servicios de salud². En España en el año 2005 se llevó a cabo el Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la hospitalización (ENEAS)³ que mostró una prevalencia de eventos adversos (EA) relacionados con la asistencia sanitaria en pacientes ingresados de 9,3% (IC 95%: 8,6% -10,1%). Un 37,4 % de estos eventos adversos están causados por medicamentos y se considera que el 34,8% de los mismos podrían evitarse. A su vez, en el ámbito de la Atención Primaria, el Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria (APEAS)⁴ mostró una prevalencia de EA del 10,11 por mil (IC95%: 9,48 a 10,74). Los EA relacionados con los medicamentos supusieron el 47,8% de los casos. La evitabilidad del EA se relacionó con su gravedad, de tal forma que los EA leves eran evitables en un 65,3%, los moderados lo eran en un 75,3% y los graves en un 80,2%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p-valor<0,001).

En los últimos años hemos asistido a la transferencia de los cuidados entre niveles asistenciales desde el hospital a la atención primaria. Los contextos de atención sanitaria han cambiado potenciando la atención de forma ambulatoria en los hospitales de día, el traslado de los cuidados a domicilio y la telemedicina. Este hecho junto con la cronicidad de los procesos, el envejecimiento de la población y la alta demanda asistencial constituyen unos de los principales retos que afrontan a día de hoy los sistemas sanitarios.

El Ministerio de Sanidad y Consumo mediante el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud⁵ desarrolla áreas de actuación, estrategias, objetivos y proyectos dirigidos a aumentar la seguridad de los pacientes. En este sentido, en los últimos años han surgido nuevos desafíos: la pandemia por COVID-19 ha supuesto una revolución mundial a nivel sanitario, socioeconómico, político y biopsicosocial. Esto, unido al envejecimiento de la población, a la cronicidad de enfermedades y a los nuevos escenarios de atención al paciente, han propiciado la reorganización del sistema sanitario hacia la asistencia a través de medios telemáticos, mediante valoraciones clínico-terapéuticas a distancia y dispensación a domicilio de la medicación, para así responder a las necesidades de la población y garantizar el seguimiento farmacoterapéutico y la consecución de los objetivos establecidos con cada paciente⁶⁻⁷.

Recientemente, distintas sociedades científicas, como la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) o la Sociedad Española de Cardiología (SEC) han

publicado documentos de consenso que abordan cómo mejorar la calidad asistencial de los pacientes cuando son atendidos a distancia⁶⁻⁷⁻⁸. En atención primaria, se han emitido una serie de recomendaciones sobre atención telefónica para ayudar a los profesionales a utilizar correctamente este tipo de recurso asistencial⁹.

En el ámbito de la farmacia hospitalaria, se ha potenciado en los últimos años la telefarmacia como "una herramienta complementaria, útil y necesaria para la provisión de una Atención Farmacéutica Especializada centrada en el seguimiento clínico de los pacientes"⁶ así como la dispensación y entrega informada domiciliaria de medicamentos⁷.

Dado que los errores de medicación pueden darse en cada una de las fases de su utilización: adquisición, prescripción, transcripción, validación, dispensación, preparación, administración y cumplimiento del paciente¹⁰, la atención a los pacientes vía telemática con envío a domicilio puede no estar exenta de errores. Según el ISMP, entre los 10 errores de medicación de mayor riesgo detectados en 2020¹¹, se incluyen los errores por problemas de comprensión de los pacientes sobre cómo utilizar los medicamentos.

Las organizaciones sanitarias deben potenciar formas eficientes y seguras de atención al paciente que a su vez garanticen la accesibilidad de la población a los medicamentos, tanto en el ámbito urbano como en el rural, donde los pacientes frecuentemente suelen tener kilómetros de distancia al punto de atención sanitaria más cercano. La telefarmacia con envío a domicilio es una prometedora estrategia para facilitar la provisión de atención y medicación en distintas situaciones, tanto a pacientes crónicos, como con dificultades de movilidad o discapacidades.

Por tanto, en respuesta al incremento de esta modalidad de atención ambulatoria en la realidad cotidiana de atención al paciente, sería interesante conocer como profesionales sanitarios si la seguridad del paciente se ve condicionada cuando es atendido mediante el circuito de telefarmacia con envío a domicilio comparado con la atención habitual presencial.

Se plantea la realización de una revisión estructurada de la literatura con los siguientes objetivos:

- Explorar los procedimientos de implementación de servicios de telefarmacia y dispensación domiciliaria de medicamentos publicados en la literatura científica.
- Establecer el efecto de la telefarmacia y el envío de medicamentos sobre la seguridad del paciente.
- Identificar los posibles errores de medicación o dispensación asociados.
- Conocer la satisfacción del paciente con este circuito de atención sanitaria.

MÉTODOS

Esta revisión estructurada ha sido realizada por un solo revisor siguiendo los ítems de publicación de las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹².

Se realizó una búsqueda estructurada de los artículos de investigación publicados sobre el tema en las bases de datos National Library of Medicine (Medline/Pubmed) y Embase publicados entre de 1 mayo de 2012 a 1 de mayo de 2022.

Para definir los términos de búsqueda en Medline se empleó, siempre que fuese posible, el Medical Subject Headings (MeSH) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine en Medline y los Emtree en Embase.

La estrategia de búsqueda final restringida se desarrolló mediante la utilización de operadores booleanos para combinar todos los descriptores quedando de la siguiente forma:

- Secuencia de búsqueda en Medline: ("telepharmacies"[All Fields] OR "telepharmacy"[All Fields]) AND home delivery).

- Secuencia de búsqueda en Embase: (telepharmacy and home delivery).af.

- Búsqueda manual con la utilización de palabras clave: entrega de medicación; farmacia hospitalaria; atención farmacéutica; telefarmacia; COVID-19.

El proceso de selección de artículos originales y revisiones fue llevado a cabo por 1 revisor sobre los resultados aplicando los criterios de selección en base al título y resumen del artículo que figuran en la tabla 1:

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se localizaron 24 publicaciones. Tras eliminar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 5 estudios fueron finalmente incluidos. En la figura 1 puede observarse la identificación, selección, screening e inclusión de los artículos localizados:

En total fueron excluidos 14 artículos: 6 (43%) localizados en Pubmed/medline (de los cuales 4 (29%) no cumplían criterios de inclusión y 2 (14%) realizados con la farmacia comunitaria) y 8 (57%) localizados en Embase (de los cuales 6 (43%) investigaciones abordan otros aspectos distintos al objetivo de esta revisión y 2 (14%) estudios eran del ámbito comunitario).

Todos los artículos seleccionados por título y abstract fueron obtenidos a texto completo.

La tabla 2 muestra la distribución y clasificación de las publicaciones localizadas.

En los 5 estudios incluidos se realizó la extracción, descripción y análisis de la información. En general, se trata de estudios observacionales sobre el envío de medicamentos a domicilio con teleconsulta de atención farmacéutica que exploraron aspectos relativos al desarrollo e implementación de nuevos circuitos de atención durante la pandemia por SARS-CoV-2 así como los resultados de las iniciativas puestas en marcha. Tras la revisión, no existe evidencia publicada de que la seguridad del paciente se vea condicionada en la atención vía telefarmacia y envío a domicilio. En los estudios analizados, no se aborda la identificación de los errores de medicación o dispensación asociados a telefarmacia con envío de medicación. Se observa un alto grado de satisfacción en los pacientes.

Las investigaciones fueron realizadas en España mayoritariamente, y en Tailandia.

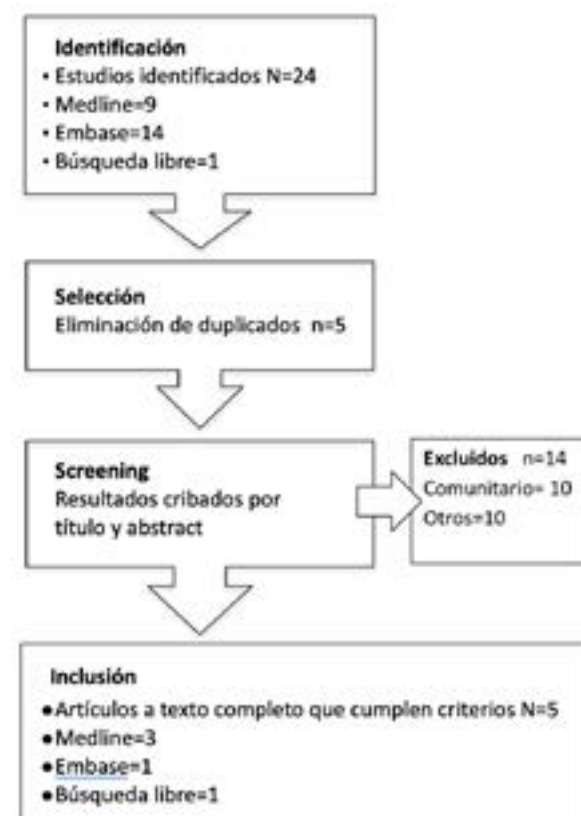
A continuación, se describen las principales características de los 5 artículos analizados:

Margusino-Framiñan *et al*¹³ describen cómo los servicios de farmacia hospitalaria (SFH) en España adaptaron sus procedimientos de atención farmacéutica (AF) durante la pandemia por SARS-CoV-2. Entre las estrategias adoptadas se mantuvo la AF ambulatoria en consultas presenciales en los centros y también se

Tabla 1. Criterios de selección de artículos

Criterios de selección:
Población: pacientes adultos o pediátricos atendidos desde el ámbito hospitalario vía telefarmacia con envío de su medicación a domicilio.
Estudios que aborden los errores de medicación o dispensación en esa población.
Lenguaje de la publicación: artículos que se encuentren en inglés, español, portugués, italiano o francés.
Criterios de exclusión:
Estudios que aborden la telefarmacia interpretada como extracción telemática de datos o software informático sin revisión o atención farmacéutica por parte del farmacéutico.
Población: pacientes atendidos en farmacia comunitaria vía telefarmacia con envío de su medicación a domicilio.

Figura 1. PRISMA diagrama de flujo.



realizó AF mediante telefarmacia, incluyendo modelos de coordinación con Farmacéuticos de Atención Primaria (Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla), con Farmacias Comunitarias (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), con Asociaciones de Pacientes (Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia), modelos de dispensación y entrega informada a través de geolocalización (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo), y entrega informada de medicamentos a domicilio (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña), estrategia motivo de estudio

de nuestra investigación cuyos datos principales se encuentran descritos en la tabla 3 para este hospital de 1.456 camas. Respecto al circuito, se avisa de la cita de teleconsulta mediante SMS. Ésta incluye las mismas actividades que la consulta presencial. El envío se realiza en el día fijado a través de una empresa externa tras prestar el paciente su consentimiento informado. El personal implicado en el circuito son dos técnicos de

farmacia, un auxiliar administrativo y un farmacéutico a media jornada. Este artículo incluye un listado de ventajas y limitaciones de la telefarmacia y los distintos procedimientos de dispensación y entrega informada. Aunque no consta explícitamente que se dispensó medicación termolábil, se hace referencia a que se han garantizado las condiciones de almacenamiento durante el transporte.

Tabla 2. Principales características de los estudios incluidos.

Autor, año	Margusino-Framiñan <i>et al</i> , 2020	Gil-Candel <i>et al</i> , 2020	González-Pérez <i>et al</i> , 2020	Álvarez-Criado <i>et al</i> , 2020	Chaomuang <i>et al</i> , 2022
Tipo de estudio	Observacional descriptivo (no indica prospectivo ni retrospectivo)	Observacional descriptivo	Estudio observacional prospectivo y descriptivo.	Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.	Estudio transversal (cuestionario)
Localización y contexto temporal	Complejo Hospitalario A Coruña (España). Pandemia SARS-CoV-2 (primeras 8 semanas)	Hospital General Universitario Castelló (España). Julio 2020 - Enero 2021.	Hospital San Clínico San Carlos(España). 25 marzo- 30 septiembre 2020	Hospital Universitario La Paz, Madrid (España). 7 abril-7 mayo 2020	6 hospitales públicos. Phayao (Tailandia). Julio-Agosto 2020.
Pacientes incluidos	n=3954 Características: n.c.	n=912. F:52%. E: media 63 (SD:17)	n=772. Características: n.c.	n=2640 pacientes.	n=499. F:58% E: media 64 (SD 1/4 13). Educación básica:61%.
Selección pacientes y CI	100% pacientes que recibían AF presencial. CI: verbal.	Cronicidad (>6m) Adherencia>80% Comprensión programa Criterios priorización inicio independientes patología o medicación. CI: firmado.	Pacientes con EM. CI: escrito.	Excluidos: hemofílicos. FQ solo envío. CI: verbal en HC previo envío.	Muestreo aleatorio simple. CI: previo.
Teleconsulta	Realizadas: 5.975 Cita: SMS	Semana previa envío.	Prevía envío.	Prevía envío. Registro HC: 2.640.	Entrevista.
Envío	Tasa incidentes: 0.8%.	2536 envíos 144 días: media 18 (SD:6). 1.1M/envío Tasa incidentes: 0.9%.	2166 envíos.	2028 envíos (76.82% pac que se les ofreció).	PRM: 49,30% pacientes al menos uno.
Tipo medicamentos	M: 5.446. NE: 479 EC:50 MT: n.c. explícitamente.	Antineoplásicos >Antiinfecciosos>Sangre > Otros. 197 tipos, 123 principios activos. MT: 56% envíos	10 tipos diferentes. MT:20% envíos.	Mayor nº de entregas: VIH >otros> inmunomed MT: sí.	
Satisfacción	n=n.c. Encuesta. Puntuación:9.7±0.7 (sobre 10)	n=134. Cuestionario basado ENOPEX. Puntuación: 9.88/10.	Cuestionario basado ENOPEX. Puntuación: 9.88/10.	n=2640. Cuestionario. Puntuación: 99% satisfechos.	Cuestionario. Puntuación: >65% aspectos evaluados
Observaciones	Futuro: telefarmacia complementaria consulta presencial.	Trayecto casa-hospital: 22 km, 30 min. (10-244 km,20-200 min). Miden tiempo-km evitados y reducción de CO ² .	Telefarmacia garantizó AF pac.EM.		Incluye análisis factores predictores PRM.

CI: consentimiento informado; n: número de pacientes; n.c.= no consta; SMS: mensaje de texto telefónico; M: número de medicamentos, NE: nutrición enteral;MT: medicación termolábil; EC: ensayos clínico; SD: desviación estándar; F: sexo femenino; E: edad en años;ENOPEX: Encuesta de opinión y experiencia de los pacientes externos atendidos mediante Telefarmacia en los Servicios de Farmacia Hospitalaria Hospitalaria durante el periodo de confinamiento de la pandemia por la COVID-19; con los medicamentos. RAM: reacciones adversas a medicamentos. FQ: fibrosis quística.; HC: historia clínica; VIH: virus inmunodeficiencia humana; PRM: problemas relacionados.

Asimismo, Gil-Candel *et al*¹⁴ describen en su artículo el desarrollo de un programa de telefarmacia con dispensación a domicilio de medicamentos y entrega informada en un hospital de tercer nivel durante la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2. Durante la fase preliminar de la investigación, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y también se incluyeron las distintas recomendaciones de las sociedades científicas para seleccionar las experiencias exitosas y así diseñar el modelo de AF más adecuado (a distancia con dispensación y entrega de medicamentos a domicilio *versus* AF presencial). Finalmente se decidió elaborar un protocolo, aprobado por la dirección del centro, que abordase la atención mediante telefarmacia con envío a domicilio teniendo en cuenta los siguientes aspectos: recursos humanos y espacios físicos necesarios para el desarrollo del nuevo circuito, el momento en que el paciente recibiría atención presencial, la periodicidad de las entregas, entre otras. Se elaboró un diagrama de flujo de trabajo con la cronología asociada incluyendo: los criterios de inclusión de los pacientes y firma del consentimiento informado, el contacto con el personal administrativo para concretar el día del envío, la teleconsulta, validación farmacéutica y registro en la historia clínica del paciente, preparación del envío, aviso al paciente mediante SMS el día antes del envío, recogida y entrega de la medicación por la compañía de transporte y entrega del acuse de recibo en el SFH. El personal implicado en la telefarmacia: un farmacéutico, un auxiliar administrativo y un auxiliar de farmacia. Para verificar la utilidad e implementación del modelo, se realizó un estudio descriptivo, cuyos principales resultados se exponen en la tabla 3. Los criterios de inclusión fueron: la cronicidad de tratamientos (>6 meses), perfil de adherencia >80% en los últimos 6 meses (según registro de dispensación), así como la correcta comprensión de la información sobre el programa de telefarmacia y firmar un formulario de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: incumplimiento de consultas a distancia, no estar en casa para recibir la medicación y fórmulas magistrales individualizadas. Al inicio, por los recursos disponibles, se establecieron unos criterios de priorización (independientes de patología o medicación): pacientes mayores de 65 años, no residentes en el municipio del hospital o en situación de invalidez o dependencia. Estos criterios de priorización fueron independientes de la patología o de la medicación.

Gonzalez-Pérez *et al*¹⁵, describen el sistema de telefarmacia implantado en un hospital universitario para el envío de medicamentos al domicilio del paciente con esclerosis múltiple (EM), previa consulta y entrevista telefónica de atención farmacéutica. Los principales resultados alcanzados se resumen en la tabla 2. Al inicio del confinamiento, los envíos de pacientes ambulatorios de EM suponían casi el 24% del total. Posteriormente, según criterios de: movilidad reducida, mayores y pluriopatología, el porcentaje de pacientes con EM atendidos por telefarmacia y también a domicilio aumentó hasta el 32,6% del total. La investigación concluye que la telefarmacia ha permitido garantizar la continuidad de la atención y la AF especializada a un gran número de pacientes con EM, evitando el riesgo de acudir al hospital en la pandemia.

Álvarez-Criado *et al*¹⁶, describen el circuito implementado en el que los envíos de entregas de medicación a domicilio abarcan toda la Comunidad Autónoma de Madrid. La patología con mayor número de entregas fue el VIH, con 756 (37,3%) seguido por "otros tratamientos" (fármacos de "uso especial y compasivo" y enfermedades raras): 399 entregas (19,7%) y enfermedades sistémicas autoinmunes o inmunomediadas (psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilo-artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal) con 382 entregas (18,8%). Los pacientes con enfermedades inmuno-mediadas fueron los que mayor aceptación reportaron. Circuito: los pacientes fueron contactados telefónicamente para ofrecerles la consulta de atención farmacéutica y el servicio de entrega de medicación a domicilio (algunos pacientes contactaron por iniciativa propia). Entrega: lunes a viernes (20 días laborables), ya que sábado, domingo y festivos no se disponía de la logística. Se excluyeron los pacientes hemofílicos, contaban con un servicio de dispensación a domicilio a través de su asociación de pacientes, y los pacientes con fibrosis quística, por ser pacientes con un circuito ya establecido para la recogida de su tratamiento, por lo que no fueron contactados de forma telefónica, aunque se beneficiaron de este servicio de entrega. Se midió la satisfacción con un cuestionario de 5 preguntas sobre el proceso de entrega a domicilio, así como las condiciones de conservación en las que habían recibido la medicación.

El artículo de Chaomuang *et al*¹⁷ abordan los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en la entrega a domicilio durante la pandemia en Tailandia. Los resultados obtenidos indican que la entrega a domicilio no provocó un aumento e incluso puede haber provocado una disminución de los PRM: en relación con hallazgos previos: los pacientes en el programa de envío a domicilio tuvieron niveles más bajos de no-adherencia, menos condiciones o enfermedades que requieren medicamentos adicionales y menos reacciones adversas a los medicamentos (RAM). También muestra la satisfacción de los pacientes con esta modalidad de atención (información recibida 65%, método administración 74%, puntualidad 83%) y algunos pacientes mostraron su interés en seguir recibiendo la medicación a domicilio. Los 5 PRM más frecuentes detectados fueron: cambio envase/marca (19%), medicación sobrante > 2 semanas (18%), incumplimiento (17%), medicamentos adicionales (7%), RAM (5%).

DISCUSIÓN

El estudio confirma que los datos demográficos, diagnósticos. La pandemia por SARS-CoV-2 ha puesto de relieve la necesidad de abordar nuevas estrategias de prevención que minimicen la transmisión de enfermedades infectocontagiosas en lugares con alta probabilidad de transmisión y eviten la exposición de pacientes especialmente vulnerables como son los pacientes inmunodeprimidos, por su tratamiento farmacológico o patología previa como la esclerosis múltiple.

El envío a domicilio con consulta de seguimiento mediante telefarmacia se posiciona como una estrategia que ha permitido mantener la atención al paciente en este contexto¹⁸.

Los resultados obtenidos de nuestra investigación po-

nen de manifiesto que no hay evidencia científica publicada respecto a si la seguridad del paciente se ve condicionada cuando los pacientes son atendidos desde los servicios de farmacia hospitalaria mediante telefarmacia y envío a domicilio. La ausencia de estudios de utilización de medicamentos en este ámbito, incluyendo los errores de medicación que pueden producirse en él, puede deberse a que se trata de un nuevo circuito de atención al paciente cuya utilización ha crecido exponencialmente debido a la pandemia. Otros estudios en el ámbito comunitario^{19,20} han abordado los errores de dispensación de medicamentos con y sin servicios de telefarmacia y han explorado aspectos relacionados con la seguridad del paciente²¹.

Por otro lado, los hallazgos de nuestra investigación concuerdan con lo descrito en la literatura respecto al grado de satisfacción y opinión sobre la telefarmacia: la consulta de atención farmacéutica telemática 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 distancia²². Subyace la necesidad de evaluar el cuidado que los pacientes reciben a través de la telefarmacia. Margusino-Framiñán *et al*²³ afirman que el cuestionario validado ENOPEX (Encuesta de opinión y experiencia de los pacientes externos atendidos mediante Telefarmacia en los Servicios de Farmacia Hospitalaria Hospitalaria durante el periodo de confinamiento de la pandemia por la COVID-19) es una herramienta con suficiente validez tal y como puede constataarse en uno de los estudios incluidos¹⁴.

En los estudios revisados el consentimiento informado, entendemos que por una cuestión de urgencia y emergencia sanitaria, fue mayoritariamente recogido de forma verbal.

Las cuestiones éticas y legales relacionadas con la tele-salud todavía necesitan normas de aplicación estándar y específicas para garantizar el acceso equitativo, la calidad de la atención, los costes sostenibles, la responsabilidad profesional, el respeto de la privacidad del paciente, la protección de datos y la confidencialidad²⁴. La clave de la sostenibilidad de este tipo de programas está en la estratificación de pacientes para garantizar el acceso a aquellos que más lo necesitan garantizando la equidad, por lo que la telefarmacia no debe restringirse por patologías ni medicamentos, sino según las necesidades individuales del paciente²⁵.

El perfil de pacientes que se beneficiarían de la continuidad en este tipo de programas incluye aquellos con problemas de movilidad o desplazamiento, ya sea por incapacidad o por residir en el ámbito rural a una distancia considerable del hospital más cercano, como pacientes con enfermedades crónicas tanto en edad geriátrica como en edad laboral activa. Distintos estudios en pacientes VIH demuestran que el envío a domicilio no ha afectado negativamente a la adherencia, ni a la carga viral o porcentaje de linfocitos T CD4+²⁶ y que la teleconsulta asociada a la entrega domiciliaria de antirretrovirales obtiene un alto grado de satisfacción, sin repercusión en los objetivos terapéuticos y con el ahorro de importantes costes directos para el paciente e indirectos en relación con la productividad laboral²⁷.

LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Los resultados de esta revisión deben ser interpretados valorando las limitaciones potenciales en su realización: no disponemos de toda la evidencia científica, al tratarse de un nuevo circuito de atención al paciente de reciente implantación, existen pocos estudios y una gran variabilidad de términos clave utilizados para describir el circuito ya que no existen términos Mesh o Emtree propios que permitan indexar de forma inequívoca. Se realizó una búsqueda manual para tratar de minimizar el silencio bibliográfico asociado lo cual nos permitió identificar otro artículo de interés. Se ha excluido la literatura gris y artículos no escritos en inglés, español, portugués, italiano o francés lo que podría limitar la relevancia global de los hallazgos.

Otro aspecto que podría condicionar la transferencia y aplicabilidad de los hallazgos de nuestra revisión es que los estudios han sido realizados en países (España, Tailandia) con sistemas sanitarios y ámbitos socioculturales muy distintos.

En cuanto a las implicaciones prácticas de nuestra investigación, los resultados obtenidos conforman un marco teórico o guía de recomendaciones a tener en cuenta para llevar a cabo futuros estudios, desde el que iniciar nuevas investigaciones de campo: sería interesante llevar a cabo nuevos estudios, seleccionando un diseño experimental (con o sin grupo control) que generen evidencia fuera del periodo de pandemia, donde se describa diferentes perfiles de pacientes y patologías, el tipo de medicación (incluyendo o no medicación termolábil) y los tipos de errores de medicación detectados especificando su origen (profesional sanitario, paciente o cuidador). Asimismo, los datos extraídos podrían ser útiles para el desarrollo de listas de chequeo, de forma similar a las utilizadas en otros ámbitos, para diligenciar de forma práctica una serie de prácticas seguras simples que aseguren que la seguridad del paciente está garantizada.

DISCUSIÓN

Se necesitan nuevos estudios diseñados para abordar la seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos, profundizando en la frecuencia y tipo de errores de medicación, en este nuevo circuito de telefarmacia y dispensación domiciliaria desde los servicios de farmacia hospitalaria.

Los artículos revisados abordan aspectos tan variados e importantes como: el grado de comprensión del programa de dispensación a domicilio por parte del paciente, la adherencia, los PRM, la dispersión geográfica, el desplazamiento que realiza el paciente y la huella medioambiental que ocasiona. Estos factores no desaparecen tras la pandemia, sino que perduran como condicionantes de una asistencia sanitaria segura y de calidad.

La continuación de este servicio fuera de la pandemia podría ser una herramienta útil para la atención farmacéutica de determinados perfiles de pacientes.

El servicio de entrega de medicación a domicilio ha sido ampliamente aceptado por los pacientes.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. Institute of Medicine. Committee on Health Care in America. To err is human: Building a safer health system. Washington DC: National Academy Press; 1999.
- World Health Organization (WHO). World Alliance for Patient Safety. WHO patient safety curriculum guide: multi-professional edition [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [cited 2016 Oct 31]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44641/1/9789241501958_eng.pdf
- Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-López P, Limón-Ramírez R, Terol-García E, et al. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62(12):1022-9. DOI: 10.1136/jech.2007.065227
4. Estudio APEAS: estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Informe Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España; 2010.
- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp*. 2020;44(4): 174–181. DOI: 10.7399/fh.11515
- Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long, RD, Shipman CJ, et al. ASHP statement on telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:e236–41. DOI: 10.2146/ajhp170039
- Barrios V, Cosin-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 [Telemedicine consultation for the clinical cardiologists in the era of COVID-19: present and future. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology]. *Revista Española de Cardiología*. 73(11):910–918. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.06.027
- Vidal-Alaball J, Camps-Vilà L. Directrices para una buena y segura atención telefónica en época de COVID-19. *Aten Primaria*. 2021;53(4): 101965. DOI:10.1016/j.aprim.2020.12.006
- Pastó-Cardona L, Masuet-Aumatell C, Bara-Oliván B, Castro-Cels I, Clopés-Estela A, Páez-Vives F, et al. Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp*. 2019;33(5):257–268. DOI:10.1016/S1130-6343(09)72465-1
- ISMP-España. Boletín de Recomendaciones para la Prevención de Errores de Medicación. Boletín 50; febrero 2021. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2050%20%28Febrero%202021%29.pdf>. Acceso: 28/02/2022.
- Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: n160. DOI:10.1136/bmj.n160
- Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, et al. Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic. Telepharmacy. Atención farmacéutica al paciente externo durante la pandemia COVID-19. Telefarmacia. *Farm Hosp*. 2020;44(7):61-65. Published 2020 Jun 13. DOI:10.7399/fh.11498
- Gil-Candel M, Solana-Altabella A, Vicente-Escrig E, Púplá-Bartoll A, Bodega Azuara J, Pérez-Huertas P, et al. Developing a telepharmacy programme with home medication dispensing and informed delivery in a tertiary hospital: description of the model and analysis of the results [published online ahead of print, 2022 Apr 20]. *Eur J Hosp Pharm*. 2022; 0:1–6. DOI:10.1136/ejpharm-2021-003194
- Gonzalez Perez C, García Sacristan A, Roson Sanchez E, Peña Pedrosa JA, Liras Medina A, Benitez Jimenez MT, et al. Multiple sclerosis outpatient pharmaceutical care by an implanted telepharmacy tool during sars-cov-2 pandemic. *Euro. J. Hosp. Pharm. Sci. Pra*. 2021;28(SUPPL1):A72-A73. DOI:10.1136/ejpharm-2021-eahpconf.148
- Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A. Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19. *Rev. OFIL-ILAPHAR*. 2020;30(3):193-199.
- Chaomuang N, Dede AJO, Saokaew S, Umuaypornlert A. Effects of home drug delivery on drug-related problems: preliminary evidence for improved patient outcomes during the COVID-19 pandemic in Thailand. *J Am Pharm Assoc*. 2022;62(4):1206-1213. DOI:10.1016/j.japh.2022.01.015
- Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-140. DOI:10.7399/fh.11527
- Ibrahim OM, Ibrahim RM, Z Al Meslamani A, Al Mazrouei N. Role of telepharmacy in pharmacist counselling to coronavirus disease 2019 patients and medication dispensing errors [published online ahead of print, 2020 Oct 15]. *J Telemed Telecare*. 2020;1357633X20964347. DOI: 10.1177/1357633X20964347
- Scott DM, Friesner DL, Rathke AM, Peterson CD, Anderson HC. Differences in medication errors between central and remote site telepharmacies. *J Am Pharm Assoc*. 2012;52(5):e97-e104. DOI:10.1331/JAPhA.2012.11119
- Pathak S, Blanchard CM, Moreton E, Urlick BY. A Systematic Review of the Effect of Telepharmacy Services in the Community Pharmacy Setting on Care Quality and Patient Safety. *J Health Care Poor Underserved*. 2021;32(2):737-750. DOI:10.1353/hpu.2021.0102
- Tajes-González YM, Cachafeiro-Pin AI, Villaverde-Piñeiro L, Castro-Rubio C, Soto-Mallo B. Satisfacción y calidad asistencial de la Telefarmacia durante la pandemia por COVID-19 en un hospital de primer nivel. *Rev. OFIL-ILAPHAR* [Internet]. 2021 abr [citado 2022 Jun 17].
- Margusino-Framiñán L, Fernández-Llamazares CM, Negro-Vega E, Tortajada-Goitia B, Lizeaga G, Mercadal-Orfila G, et al. Outpatients' Opinion And Experience Regarding Telepharmacy During The COVID-19 Pandemic: The Enopex Project. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14: 3621-3632. DOI:10.2147/JMDH.S343528
- Solimini R, Busardò FP, Gibelli F, Sirignano A, Ricci G. Ethical and Legal Challenges of Telemedicine in the Era of the COVID-19 Pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1314. DOI:10.3390/medicina57121314
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Proyecto MAPEX: Modelo de priorización de pacientes en Telefarmacia [Internet]. 2021 [consultado 21/06/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/MPriorizacion_TF_VF.pdf
- Castelino S, Miah H, Auyeung V, Vogt F. Determination of the influence of home delivery of HIV therapy on virological outcomes and adherence. *Int J STD AIDS*. 2015;26(2):93-97. DOI:10.1177/0956462414530887
- Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Castro-Iglesias A, Mena-de-Cea A, Rodríguez-Orsorio I, Pernas-Souto B, et al. Teleconsultation for the Pharmaceutical Care of HIV Outpatients in Receipt of Home Antiretrovirals Delivery: Clinical, Economic, and Patient-Perceived Quality Analysis. *Telemedicine and e-Health*. 2019; 25(5):399-406. DOI: 10.1089/tmj.2018.0041



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



Biosimilares Fresenius Kabi

Living beyond disease

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

Desensibilización a penicilina en una paciente con sífilis gestacional

ARROYO MONTERROZA DA, JIMÉNEZ CAÑA MJ, PAREJO YEPES LD

Facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

Grupo de investigación farmacia asistencial y farmacología (gifaf)

Fecha de recepción: 18/11/2022 - Fecha de aceptación: 19/12/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400013>

RESUMEN

La penicilina G benzatínica es considerado el tratamiento más eficaz para la sífilis gestacional, la cual puede ocasionar manifestaciones clínicas en el feto, como deformaciones óseas, abortos espontáneos. En el presente caso se realizó el seguimiento en una paciente de 22 años con sífilis gestacional con antecedentes de hipersensibilidad a

la penicilina G benzatínica, ya que es la única alternativa eficaz para el tratamiento de la sífilis gestacional, por lo cual se utilizó un método de desensibilización por vía intravenosa cada 15 minutos observando un resultado positivo en un periodo de 3 horas y 45 minutos permitiendo completar el esquema desensibilización de forma segura.

Palabras clave: **desensibilización, penicilina G, Sífilis gestacional, hipersensibilidad.**

Desensitization to penicillin in patient with gestational syphilis

SUMMARY:

Benzathine penicillin G is considered the most effective treatment for gestational syphilis, which can cause clinical manifestations in the fetus, such as bone

deformities, spontaneous abortions. In the present case, a 22-year-old patient with gestational syphilis was followed up with a history of hypersensitivity to

benzathine penicillin G, since it is the only effective alternative for the treatment of gestational syphilis, for which a desensitization method is established. Intravenously every 15 minutes, observing a positive result in a period of 3 hours and 45 minutes, completing the scheme safely.

Keywords: **Desensitization, penicillin G, gestational syphilis, hypersensitivity.**

ANTECEDENTES

La sífilis es una infección de transmisión sexual generada por el microorganismo *Treponema Pallidum* subespecie *Pallidum*, que también puede transmitirse verticalmente^{1,2} tipo materno-fetal esta es una enfermedad de evaluación sistémica, crónica y además asintomática, la infección fetal ocurre entre las semanas 16 y 28³.

Entre las manifestaciones clínicas están el aborto espontáneo, muerte perinatal, infección neonatal, entre otras patologías como la sordera, retraso del crecimiento, deformidades óseas, esto como resultado de una respuesta inflamatoria local¹.

El *American College of Obstetricians and Gynecologist* recomienda el uso de la penicilina G benzatínica en dosis 2.4 millones de unidades internacionales (UI) administrada intramuscularmente durante 3 semanas⁴, sin embargo la penicilina es uno de los medicamentos con mayor probabilidad de ocasionar hipersensibilidad con una incidencia del 6 al 25% provocando urticaria e incluso reacciones de anafilaxia, por ende es recomendable aplicar los esquema de desensibilización a la penicilina.

La hipersensibilidad a los betalactámicos puede explicarse por 4 mecanismos:

- **Tipo I:** mediada por IgE que previamente desensibilizadas van a producir una respuesta inflamatoria debido a la sobreexposición a la penicilina provocando anafilaxia.
- **Tipo II:** en este tipo de reacciones las estructuras membranales llevan a la destrucción celular, se incluye la anemia hemolítica o trombocitopenia
- **Tipo III:** lleva a la formación de complejos inmunes solubles por la interacción de los anticuerpos contra la penicilina con el portador proteico de la misma, la activación de este complemento y el depósito en los vasos sanguíneos ocasiona la liberación de enzimas proteicas que producen inflamación vascular.
- **Tipo IV:** Donde una célula presentadora de antígeno, conjunto con las células T CD4 o CD8, procesan los péptidos modificados con el fármaco, formando el complejo penicilina hapteno – portador, lo que genera la activación de células T, citoquinas y quimiocinas.⁵

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 22 años de edad, G2, C1, P0, V1, M0, A0 (Gestas, Cesárea, Partos, Vivo, muerto, Abortos) ingreso al servicio de urgencias remitida de consulta externa ginecológica con embarazo de 24.2 semanas confirmado por ecografía obstétrica de I trimestre para inicio de tratamiento de sífilis gestacional diagnosticada mediante prueba serológica no treponémica VDRL: 8 DILS, dos pruebas anteriores positivas, una de ellas de un mes antes a su ingreso con anticuerpos positivos de *Treponema Pallidum*, con antecedente de cesárea hace 8 años motivada por placenta previa, alergia a penicilinas, amoxicilina, dicloxacilina y eritromicina dado por desarrollo de placas eritematosas, pruriginosas, descamativas, convergentes, por lo cual se realizó test de alergia cutáneo a penicilina con resultados positivo.

Se realizó exploración física en donde no se encontraron alteraciones en sistema neurológico, cardiopulmonar, gastrointestinal, osteomuscular, por otro lado se evidenció ab-

domen globoso por útero grávido, ocupado por feto único, vivo, longitudinal, cefálico, dorso derecho, frecuencia cardíaca fetal (FCF): 150 latidos por minuto, sin dinámica uterina.

Durante revisión de pruebas de laboratorio se evidenció hemograma con leve leucocitosis (12,400 mm³), Neutrófilos: 7,900 mm³, hemoglobina: 10.1 g/dL, hematocrito: 29.8 %, plaquetas: 223,000 mm³, parcial de orina y frotis vaginal no patológico.

Ante hallazgos encontrados se ve la necesidad de administrar el mejor tratamiento recomendado en gestantes alérgicas a penicilina según El *American College of Obstetricians and Gynecologist* en donde recomienda realizar previo protocolo de sensibilización a penicilina

Debido a que no era posible conseguir la penicilina en presentación oral (tableta o suspensión) debido a que no se encontraba disponible en ese momento en el mercado, se decidió realizar el esquema empleando la vía intravenosa, por lo que se adaptó el protocolo (Ver tabla 1).

Tabla 1. Protocolo de desensibilización a penicilina propuesto por Wendel et al. Modificado por el American College of Obstetricians and Gynecologist y adaptado a la vía intravenosa. Proceso de administración y técnica de elaboración.

Se elaboran 3 soluciones madre a partir del vial de penicilina G de 1,000,000 UI:						
Solución A (Sol A): 100,000 UI/mL: 1 vial + 10 mL de Agua estéril para inyección						
Solución B (Sol B): 10,000 UI/mL: 0.1 mL Sol A + 0,9 mL Solución salina 0.9 %						
Solución C (Sol C): 1,000 UI/mL: 0.1 mL Sol B + 0,9 mL Solución salina 0.9 %						
Hora	Nº dosis	Dosis (UI)	Solución Penicilina G (UI/mL)		Volumen	Volumen final administrado (mL)
14:00	1	100	Sol C	1,000	0.1	1
14:15	2	200		1,000	0.2	1
14:30	3	400		1,000	0.4	1
14:45	4	800		1,000	0.8	1
15:00	5	1600	Sol B	10,000	0.16	1
15:15	6	3200		10,000	0.32	1
15:30	7	6400		10,000	0.64	1
15:45	8	12000	Sol A	100,000	0.12	1
16:00	9	24000		100,000	0.24	1
16:15	10	48000		100,000	0.48	1
16:30	11	80000		100,000	0.8	1
16:45	12	160000		100,000	1.6	2
17:00	13	320000		100,000	3.2	5
17:15	14	640000		100,000	6.4	10
17:45	Penicilina Benzatínica 2,400,000 UI Intramuscular					

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La paciente fue desensibilizada con éxito para continuar con la resolución de su estado de sífilis gestacional, se mantuvo durante 24 horas en observación adicional en la unidad de cuidados intensivos y se le dio su alta médica por ginecología.

La penicilina es un antibiótico betalactámico bactericida capaz de actuar sobre las enzimas sintetizadoras de la pared celular de los microorganismos provocando su engrosamiento y su posterior lisis.⁸ buscando evitar que la madre transmita la enfermedad sífilis al feto ya sea durante el parto o por vía hemato-placentaria, las lesiones clínicas se producen desde la semana 16 de gestación cuando ya se ha desarrollado el sistema inmunológico aunque puede llegar a la circulación fetal desde la novena semana.⁹

Se han reportado casos clínicos de desensibilización de penicilina benzatínica en una Mujer de 22 años, con embarazo de 22 semanas y sífilis secundaria (condiloma lata y prueba VDRL 1:16), la cual debido a su alergia primero pasó por un tratamiento fallido con tetraciclina durante 15 días con exposición accidental del embrión, a pesar de la reducción de los valores de VDRL en los meses posteriores, este se reactivó de manera débil a los 3 meses de embarazo y luego reactivo sin diluir al cuarto mes, por lo cual se decidió aplicar un protocolo de desensibilización de penicilina G, Fue trasladada a la UCI y recibió el esquema de desensibilización sin complicaciones, Posteriormente recibió la primera dosis de 2,400,000 UI Penicilina Benzatínica sin ninguna reacción alérgica.⁷

En el caso de la paciente citada en este artículo el resultado fue similar ya que se obtuvo un resultado satisfactorio del proceso de desensibilización por lo que se puede concluir que este proceso es útil para el tratamiento de la sífilis gestacional en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina.

CONCLUSIÓN

El procedimiento de desensibilización a la penicilina es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de la sífilis gestacional en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, garantiza impedir la transmisión vertical al feto evitando las patologías que pueden llevar incluso a la muerte del mismo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que han seguido el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(1):17073. doi:10.1038/nrdp.2017.73.
2. Kimball A. Missed opportunities for prevention of congenital syphilis — united states, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69. doi:10.15585/mmwr.mm6922a1.
3. Silva GM da, Pesce GB, Martins DC, et al. Sífilis en la gestante y congénita: perfil epidemiológico y prevalencia. Enfermería Global. 2020;19(57):107-150. Accessed November 3, 2022. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1695-61412020000100004&lng=es&nrm=iso&tng=es
4. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. Campion EW, ed. N Engl J Med. 2020;382(9):845-854. doi:10.1056/NEJMra1901593
5. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. Longo DL, ed. N Engl J Med. 2019;381(24):2338-2351. doi:10.1056/NEJMra1807761
6. Cardona R, Santamaría L, Guevara-Saldaña LM, Calle A. Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital. RAM. 2021;68(1):35-47. doi:10.29262/ram.v68i1.892.
7. Fica A, Muñoz D, Rojas T, et al. Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis. Report of two cases. Revista médica de Chile. 2020;148(3):344-348. doi:10.4067/S0034-98872020000300344
8. Ortega-Cisneros M, Moras-Villela VL, Delgado-Bañuelos A, et al. Alergia a la penicilina. Revista alergia México. 2022;69:81-93. doi:10.29262/ram.v69isup1.1038
9. Amador Ahumada C, Hanna Lavalle M, Villadiego Chamorro M. Sífilis gestacional: enfermedad de interés en salud pública, Córdoba-Colombia, 2015. Rev Cuid. 2017;8(1):1449. doi:10.15649/cuidarte.v8i1.350



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

Terapia de presión negativa e instilaciones de ácido acético tópico en paciente con osteomielitis por *Pseudomonas aeruginosa* XDR: a propósito de un caso

PINILLA-RELO A¹, HUARTE-LACUNZA R¹, VICENTE-ITURBE C¹, GIL-PÉREZ D².

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

2. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Fecha de recepción: 24/01/2023 - Fecha de aceptación: 13/02/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400014>

RESUMEN

Introducción: El tratamiento complementario de las heridas como la terapia de presión negativa con instilaciones tópicas de antimicrobianos (TPNi) son una opción de tratamiento junto con desbridamiento quirúrgico y administración de antibióticos sistémicos.

Pacientes y método: Describimos una infección de herida quirúrgica en paciente politraumatizado con osteomielitis crónica tratada con terapia de presión negativa e instilaciones de ácido acético combinado con tratamiento antibiótico dirigido para *Pseudomonas-aeruginosa*-XDR (PA-XDR).

Resultados: Paciente politraumatizado por accidente de tráfico, intervenido quirúrgicamente en varias ocasiones e infecciones polimicrobianas repetidas, ingresa por fístula proximal de la tibia diagnosticándose osteomielitis crónica. Tras una nueva intervención quirúrgica se aísla PA-XDR iniciándose tratamiento dirigido con negativización del cultivo en una se-

mana, pero 14 días después, la herida impresiona de no respuesta y ante los antecedentes se decide complementar con instilaciones tópicas sobre la herida de amikacina (3 días) seguido de ácido acético al 5% en terapia de presión negativa (VAC®). Tras 6 semanas de tratamiento dirigido combinado con las instilaciones se consigue curación clínica sin recurrencias de PA-XDR 3 meses después. A pesar de la buena evolución, ingresa nuevamente con una fístula puntiforme decidiéndose la amputación infracondilea de la pierna derecha.

Conclusiones: A pesar del desenlace del paciente, el TPNi de amikacina seguido de TPNi con ácido acético 5% combinado con antibioterapia dirigida consiguió que la herida evolucionase favorablemente, cicatrizar y se cerrase sin aislamientos de PA-XDR posteriormente. En relación con la evidencia disponible, la TPNi con acético podría considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con heridas recurrentes por microorganismos multirresistentes.

Palabras clave: Osteomielitis, *Pseudomonas aeruginosa*, ácido acético, terapia de presión negativa.

Negative pressure therapy and topical acetic acid instillations in a patient with osteomyelitis due to *Pseudomonas aeruginosa* XDR: a case report.

SUMMARY:

Introduction: Complementary wound management such as negative pressure therapy with topical antimicrobial instillations (NIPT) are a treatment option in association with surgical debridement and systemic antibiotic administration.

Patients and method: We describe a surgical wound infection in a polytrauma patient with chronic osteomyelitis treated with negative pressure therapy and acetic acid instillations combined with targeted antibiotic treatment for *Pseudomonas-aeruginosa*-XDR (PA-XDR).

Results: Polytraumatized patient due to traffic accident, operated several times and repeated polymicrobial infections, admitted for proximal fistula of the tibia with a diagnosis of chronic osteomyelitis. After a new surgical intervention, PA-XDR was isolated and targeted treatment was started with a negative culture within a week, but 14 days later, the wound showed no response and, given the history, it was decided to supplement with topical instillations of amikacin on the wound (3 days) followed by 5% acetic acid in negative pressure

therapy (VAC®). After 6 weeks of targeted treatment combined with the instillations, clinical cure was achieved with no recurrence of PA-XDR 3 months later. Despite the good evolution, he was admitted again with a punctate fistula and infracondylar amputation of the right leg was decided.

Conclusions: Despite the patient's outcome, amikacin NIPT followed by 5% acetic acid NIPT combined with targeted antibiotic therapy resulted in a favourable wound healing and closure without subsequent PA-XDR isolation. Based on the available evidence, NIPT with acetic acid could be considered as a treatment option in patients with recurrent wounds caused by multidrug-resistant microorganisms.

Keywords: Osteomyelitis, *Pseudomonas aeruginosa*, acetic acid, negative-pressure wound therapy.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de heridas agudas o crónicas siguen siendo un grave riesgo para la salud. El tratamiento complementario de las heridas como la terapia de presión negativa con instilaciones tópicas de antimicrobianos son una opción de tratamiento junto con desbridamiento quirúrgico y administración de antibióticos sistémicos¹. Describimos una infección de herida quirúrgica en paciente politraumatizado con osteomielitis crónica tratada con terapia de presión negativa e instilaciones de ácido acético combinado con tratamiento antibiótico dirigido para *Pseudomonas aeruginosa* XDR (PA-XDR).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 41 años politraumatizado por accidente de tráfico con múltiples fracturas abiertas e infecciones polimicrobianas repetidas desde marzo-2020. En mayo-2021, intervención quirúrgica (IQ) con extracción de clavo de artrodesis y desbridamiento de la región proximal de la tibia, aislándose en cultivo intraoperatorio de la fístula ósea, PA-XDR y *Enterococcus faecium*, tratados con ceftazidima-avibactam en perfusión extendida, colistina 4,5MU/12h y tedizolid 200mg/24h 2 semanas, y ceftazidima/avibactam y tedizolid hasta completar 6 semanas, con evolución clínico-analítica favorable (mejoría del aspecto de la herida y PCR al alta 1,66). En octubre/2021 ingresó por fístula proximal de la tibia diagnosticándose osteomielitis post-fractura abierta de tibia, decidiéndose IQ para realizar curetaje, exéresis de la fístula cutánea-ósea y desbridamiento; aislándose PA-XDR, sensible a amikacina, colistina, ceftoloxano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. En la misma muestra se aisló *E. faecalis* y se inició tratamiento con daptomicina 10mg/kg/día. Tras una semana con ceftazidima-avibactam y amikacina, negativizó el cultivo, pero 14 días después y pese a cultivos negativos, se observaba una evolución lenta y tórpida de la herida quirúrgica, el aspecto de la herida impresionaba de no respuesta y dados los antecedentes se decidió complementar durante 3 días con instilaciones tópicas sobre la herida de amikacina(1000mg en 100ml) y posteriormente instilaciones de ácido acético 5%(40ml/8h) en terapia de presión negativa(VAC®) recambiada cada 72h, además de realizar desbridamientos de la herida según Cirugía Plástica. Tras 6 semanas de tratamiento intravenoso combinado con instilaciones mediante VAC®, el paciente presentó evolución clínica favorable con cierre directo de la herida, buen aspecto del tejido sin pus ni colecciones y negativización de todos los cultivos de control, por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico para PA-XDR retirando el VAC®. Respecto a *E. faecalis*, seguía aislándose en las muestras de control del tejido más superficial, aunque con progresiva disminución de carga bacteriana, por lo que tras 18 días con daptomicina se desescaló a ampicilina 2g/6h. 13 días después fue dado de alta con curación clínica y microbiológica para PA-XDR, sin recurrencias durante 3 meses, y con amoxicilina 1g/6h hasta completar 5 semanas para *E. faecalis*; pero a pesar de esto y de la buena evolución del tejido superficial de la herida quirúrgica, en febrero-2022 se observa una fístula puntiforme con empeoramiento e infección recurrente por *Enterococo* decidiéndose, ante los antecedentes de infecciones polimicrobianas, la situación clínica del paciente y habiendo sido valorada anteriormente, la amputación infracondílea de la pierna derecha.

DISCUSIÓN

PA es uno de los patógenos más prevalentes en infecciones de heridas crónicas ya que su crecimiento y proliferación en biopelículas dificulta la penetración de los antibióticos, siendo difícil conseguir su erradicación en algunos casos^{2,3}.

En ocasiones, el desbridamiento quirúrgico y la antibioterapia sistémica no son suficientes, siendo una opción prometedora la terapia de presión negativa, combinada con limpieza local con antisépticos o antibióticos en instilación (TPNi) como herramienta complementaria⁴. La TPNi consigue la retracción de la herida, mejora la perfusión tisular, promueve la formación del tejido de granulación, disminuye el inóculo bacteriano, y elimina el exceso de fluidos promoviendo la curación de la herida y acelerando su cicatrización^{4,5}.

En nuestro caso, la TPNi se realizó con el dispositivo VAC®, sistema integrado que permite esta doble función: terapia de presión negativa y administración de soluciones tópicas en la herida⁶.

Timmers et al^{1,4} demostraron la efectividad de la TPNi en pacientes con osteomielitis crónica al observarse una menor recurrencia de osteomielitis (10% frente 58,5% con tratamiento estándar) y una mediana de hospitalización inferior (36 días frente 73), siendo estas diferencias estadísticamente significativas($p<0,001$).

Existen algunos casos clínicos descritos en los que se detallan los beneficios de la TPNi en el tratamiento de microorganismos XDR, concretamente con antibióticos (rifampicina-colistina y gentamicina). En ellos observan un efecto sinérgico consiguiendo una reducción rápida y estable de la carga bacteriana, y mejorando la cicatrización de la herida, consiguiendo su curación y recuperación completa^{5,6}.

El ácido acético es un antiséptico tópico considerado agente antimicrobiano con actividad bactericida frente a muchos microorganismos, especialmente PA². Estudios in vitro indican la susceptibilidad de PA al acético a una concentración mínima del 2% y existe evidencia de uso a concentraciones >2% para infecciones por quemaduras infectadas o heridas crónicas^{7,8}.

En cuanto a efectividad, Ramírez-Solis et al⁷, observaron un menor tiempo de negativización de cultivos en heridas infectadas por PA en pacientes tratados con acético en comparación con solución salina(9 días $\pm$ 1,7 frente 13,6 días $\pm$ 2,1).

Recientemente, Tawre et al⁹, destacaban el efecto antibiofilm y antipersistencia del acético frente a una cepa de PA-XDR y Jeong et al¹⁰ establecían que el uso de acético 1% en VAC®, evitaba los efectos negativos del amonio y proponían efectos positivos sobre las colagenasas que ayudan a regenerar el tejido y a reducir el tamaño de la herida.

En la revisión de Back et al⁴, concluyen que el ácido acético es uno de los antisépticos más adecuados para la TPNi en infecciones agudas y crónicas.

La aplicación de ácidos orgánicos débiles como el acético promueve la curación de la herida y no desencadena resistencias a los antibióticos, siendo una opción de tratamiento para prevenir infecciones recurrentes⁸.

A pesar del desenlace del paciente, en nuestro caso, el TPNi de amikacina seguido de TPNi con ácido acético 5% combinado con antibioterapia dirigida para PA-

XDR en osteomielitis crónica consiguió que la herida evolucionase favorablemente, cicatriza y finalmente se cerrase permitiendo retirar el tratamiento antibiótico intravenoso sin aislamientos de PA-XDR en cultivos posteriores de la fístula de la herida quirúrgica. Por eso, en relación con la evidencia disponible, la TPNi con acético puede considerarse como una opción de tratamiento en pacientes con heridas recurrentes por microorganismos multirresistentes.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortell-Fuster C, Gaspar-Carreño M, Achau-Muñoz R, Delgado-Ruiz T, Hortelano-Otero A. Negative pressure therapy with instillation for the treatment of infected wounds: recommendations of utilization based on evidence. *Fam Hosp*. 2019;43(1):6–12. doi: 10.7399/fh.11011
2. Madhusudhan VL. Efficacy of 1% acetic acid in the treatment of chronic wounds infected with pseudomonas aeruginosa: Prospective randomised controlled clinical trial. *Int Wound J*. 2016;13(6):1129–36. doi: 10.1111/iwj.12428
3. Stjärne Aspelund A, Sjöström K, Olsson Liljequist B, Mörgelin M, Melander E, Pählman LI. Acetic acid as a decontamination method for sink drains in a nosocomial outbreak of metallo- β -lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa. *J Hosp Infect*. 2016;94(1):13–20. doi: 10.1016/j.jhin.2016.05.009
4. Back DA, Scheuermann-Poley C, Willy C. Recommendations on negative pressure wound therapy with instillation and antimicrobial solutions - when, where and how to use: what does the evidence show? *Int Wound J*. 2013;10(1):32–42. doi: 10.1111/iwj.12183
5. Pañella-Vilamú C, Pereira-Rodríguez JA, Sancho-Insenser J, Grande-Posa L. Intermittent negative-pressure therapy with antibiotic instillation for necrotizing fasciitis of the abdomen and retroperitoneum due to an infected renal hematoma. *Cir Esp*. 2015;93(3):195–206. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.08.005
6. Dondossola D, Cavenago M, Piconi S, Antonelli B, Melada E, Lonati C, et al. Negative Pressure Wound Treatment of Infections Caused By Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria After Liver Transplantation: Two Case Reports. *Transplant Proc*. 2015;47(7):2145–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.11.078
7. Ramírez Solís M, Cárdenas Lailson L, Torres Gómez B, Domínguez Jiménez G, Athié Athié A, Mijares García J. Estudio comparativo de la utilidad del ácido acético vs solución de Dakin modificada en infecciones del sitio incisional. *Cir Gen*. 2000;22(4):325–8.
8. Novickij V, Lastauskiene E, Staigvila G, Girkontaite I, Zinkevičiene A, Švediene J, et al. Low concentrations of acetic and formic acids enhance the inactivation of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa with pulsed electric fields. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):1–7. doi: 10.1186/s12866-019-1447-1
9. Tawre MS, Kamble EE, Kumkar SN, Mulani MS, Pardesi KR. Antibiofilm and antipersister activity of acetic acid against extensively drug resistant Pseudomonas aeruginosa PAW1. *PLoS One*. 2021;16(2):1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0246020
10. Jeong HS, Lee BH, Lee HK, Kim HS, Moon MS, Suh IS. Negative Pressure Wound Therapy of Chronically Infected Wounds Using 1% Acetic Acid Irrigation. *Arch Plast Surg*. 2015;42(1):59–67. doi: 10.5999/aps.2015.42.1.59



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

Taquicardia y dolor centro-torácico asociado a filgotinib en enfermedad de Crohn: a propósito de un caso

GALINDO GARCÍA C¹, GÓMEZ LLUCH MT¹, CABELLO RAMÍREZ M², FOBELO LOZANO MJ¹

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. España.

2. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. España.

Fecha de recepción: 09/10/2023 - Fecha de aceptación: 02/11/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000400015>

RESUMEN

Los inhibidores de JAK, indicados para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, se han visto afectados por alertas tras los últimos estudios de seguridad sobre los posibles riesgos asociados a una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad. Por ello, se considera esencial el seguimiento estrecho de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos para detectar los posibles efectos adversos (EA).

Se describe el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Crohn en tratamiento con filgotinib, como uso fuera de ficha técnica tras refractariedad a otros tratamientos, que presentó EA relacionados con el medicamento. Se recomienda por tanto realizar una estrecha vigilancia post-comercialización y la importancia de su comunicación al Sistema Español de farmacovigilancia para el seguimiento del perfil de seguridad de medicamentos de reciente comercialización.

Palabras clave: **filgotinib, enfermedad de Crohn, farmacovigilancia, caso clínico.**

Tachycardia and centro-thoracic pain associated with filgotinib in Crohn's disease: a case report

SUMMARY

Janus kinase inhibitors, indicated for the treatment of different chronic inflammatory diseases, have been affected by alerts following the latest safety studies about the possible risks associated with a higher incidence of malignancies, major cardiovascular adverse events, serious infections, ve-

nous thromboembolism and mortality. Therefore, close monitoring of patients treated with these medications is considered essential to detect possible adverse effects (AEs).

We present the case of a patient diagnosed with Crohn's disease treated with filgotinib, as off-label use after re-

fractoriness to other treatments, who presented AEs related to the drug. It is therefore recommended to carry out close post-marketing surveillance and communicate it to the Spanish pharmacovigilance system to monitor the safety profile of recently marketed medicines.

Keywords: **filgotinib, Crohn's disease, pharmacovigilance, case report.**

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de JAK (iJAK) están indicados para el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas. Filgotinib (inhibidor competitivo y reversible para adenosín trifosfato) inhibe de manera preferente JAK1 y JAK1/JAK3, permitiendo así la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune. Actualmente está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con res-

puesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.¹

Desde la comercialización de los iJAK, la AEMPS ha emitido varias alertas y comunicaciones basadas en los resultados de estudios de seguridad sobre los posibles riesgos asociados a una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), infecciones graves, tromboembolismo venoso (TEV) y mortalidad.^{2,3} Este aumento del riesgo se considera ya un efecto de clase de los iJAK tras la evaluación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, EMA), siendo además aplicable a todas las indicaciones inflamatorias y dermatológicas.⁴

✉ María Teresa Gómez Lluch · Servicio de Farmacia. Hospital de Valme · Avda Bellavista, s/n 41014 Sevilla. España.

✉ Correo electrónico: tgomezlluch@gmail.com

Según lo indicado en las notas de seguridad, para el inicio de estos medicamentos se deben tener en cuenta algunos factores de riesgo del paciente y, durante el tratamiento, hacer seguimiento estrecho de los mismos para detectar de forma ágil los posibles efectos adversos (EA) y tomar las medidas adecuadas en caso necesario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 20 años, no hábitos tóxicos ni factores de riesgo cardiovasculares. Diagnosticada con 13 años de enfermedad de Crohn ileocólica con afectación perianal; tratada desde entonces con inmunomoduladores clásicos (azatioprina y metotrexato sc) y biológicos (infliximab IV, adalimumab sc, ustekinumab sc y vedolizumab IV). Tratamientos concomitantes: metotrexato SC, ácido fólico VO, Carbonato de calcio VO. Tras continuar con actividad clínica importante y estenosis de colon transversal y ciego y ante la refractariedad a los diferentes tratamientos, desde el servicio de Digestivo se solicita el uso fuera de indicación de filgotinib, con el objetivo de intentar controlar la enfermedad y plantear posteriormente una posible cirugía. Tras la evaluación del caso por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital se acepta su uso en base a la evidencia publicada en el ensayo clínico (EC) FITZROY.⁵

Tras evaluar la ausencia de factores de riesgo en la paciente, se inicia filgotinib 200 mg vía oral una vez al día; tras 35 días del inicio, acudió a consulta de revisión refiriendo taquicardia y dolor centrotorácico relacionados con el medicamento; además, para corroborarlo, ella misma había suspendido el tratamiento unos días desapareciendo completamente los síntomas y volviendo a aparecer tras la reintroducción del medicamento.

Para conocer la relación causal entre filgotinib y el EA detectado, se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado.⁶ La relación de causalidad fue de probable (puntuación 7).

Tras la evaluación clínica y clara sospecha de probable EA, se retira definitivamente el tratamiento con filgotinib.

El EA fue notificado a través de la tarjeta amarilla electrónica al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de los iJAK en las distintas indicaciones está basada en numerosos EC a corto y a largo plazo, pero desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente financiados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.⁷

En el EC FITZROY (fase II, randomizado, doble ciego y controlado con placebo de la terapia de inducción en la enfermedad de Crohn activa), filgotinib demostró beneficio en la eficacia frente a placebo; de 174 pacientes, las tasas de remisión clínica fueron significativamente mayores en los que recibieron 200 mg de filgotinib por vía oral al día en comparación con aquellos que recibieron placebo durante 10 semanas de terapia de inducción (47 % frente a 23 %, $P = 0,0077$); en un análisis de todos los periodos de exposición a filgotinib y placebo durante 20 semanas, efectos adversos graves emergentes del tratamiento se informaron en 14 (9 %) de 152 pacientes tratados con filgotinib y en tres (4 %) de 67 pacientes tratados con placebo.

Hoy en día, el impacto en la morbilidad cardio-

vascular de filgotinib y la relación entre el EA y el perfil de riesgo del paciente no han sido determinados, por lo que se deberán realizar evaluaciones post-autorización a largo plazo. No obstante, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha respaldado las medidas recomendadas por el PRAC para minimizar el riesgo, estableciendo que estos medicamentos solo deben utilizarse si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas en pacientes: o de 65 años y mayores; o fumadores o exfumadores que fumaron durante un largo periodo de tiempo; o con otros factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias malignas.⁴

En el caso descrito, filgotinib fue empleado fuera de indicación en una paciente con falta de alternativas, pero sin ser considerada de riesgo para el desarrollo de EA. Aun así, se sospecha que el EA sufrido es atribuible al fármaco. Esto sugiere la importancia de la vigilancia post-comercialización y su comunicación al Sistema Español de farmacovigilancia para el seguimiento del perfil de seguridad de medicamentos de reciente comercialización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica filgotinib (Jyseleca®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_en.pdf (Acceso 12/08/2023)
2. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Cibinqo® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) y Xeljanz® (tofacitinib): Recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad con el uso de inhibidores de Janus quinasa (JAK). AEMPS. [Internet]. 17 marzo 2023. Disponible en: <https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHPC-Kinase-inhibitors-2023.pdf> (Acceso 12/08/2023)
3. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Xeljanz® (tofacitinib): Aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas con el uso de tofacitinib frente a inhibidores del TNF-alfa. 6 julio 2021. [Internet]. Disponible en:
4. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. PRAC. [Internet]. 23 enero 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (Acceso 12/08/2023)
5. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehnbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389:266-275.
6. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):461-464.
7. AEMPS (2022). Informe de Posicionamiento Terapéutico de filgotinib (Jyseleca®) en artritis reumatoide. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x57618#:~:text=Filgotinib en combinaci3n con MTX se recomienda como,m3s de 5%2C1\) y no pueden usar rituximab](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x57618#:~:text=Filgotinib en combinaci3n con MTX se recomienda como,m3s de 5%2C1) y no pueden usar rituximab) (Acceso 11/09/2023)



Esta obra est3 bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.



***Si lo que hacemos hoy no es
un hito en el futuro, es que no es
suficientemente bueno.***

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.



Janssen es ahora
Johnson & Johnson



Nueva identidad.
Mismo propósito

