REVISTA DE LA OFIL

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 35 Nº4 (Julio - Agosto) 2025 ISSN 1131-9429

Editorial

Por una Farmacovigilancia más vigilante: La Inteligencia Artificial al servicio de la seguridad del paciente
Soler Company E 312

Artículos originales

Frecuencia e impacto clínico de las variantes del gen de la DPYD
Gómez Zamora M, López López-Cepero M, Do Pazo Oubiña F, Obrador De Hevia A, Oliver Noguera A, Trujillo Ruiz A, Castro Manzanares M, Guillot Morales M 319

Comparative efficacy of abrocitinib, baricitinib and upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis
Claramunt García R, Muñoz Cid CL, Sánchez Ruiz A. 324

Pharmacoeconomic burden of haemophilia in Madrid, Spain: 10-year overview
Luque Calvo C, Romero Garrido JA, Benedí González J 330

Análisis de la carga anticolinérgica en personas de edad avanzada
Tomás Serer N, Poquet Jornet JE, Enríquez Torres M, Monterde Junyent J. 337

Exploración del cumplimiento de las buenas prácticas en farmacias de comunidad privadas de Costa Rica
Segura Cano S, Montero Chinchilla N, Badilla Baltodano B, Quesada Rojas Y. 342

Efectividad y seguridad de ibrutinib en leucemia linfocítica crónica. Experiencia en la práctica clínica real.
Ortega-Armiñana A, Valcuende-Rosique A, Socoró-Yuste B, Sánchez-Alcaraz A 347

Prescripción de sólidos orales que requieren manipulación en pediatría
Botero Aguirre JP, Díaz Giraldo J, Arnedo Naranjo LE, Rodas Sosa LM, Arciniegas Delgado AC, Restrepo Hamid AM . . 351

Facing the Burden of Cardiovascular Diseases in Latin America: A Case Report of an In-Service Specialist Training to Clinical Pharmacists in Brazil
Einsfeld L, Floriano dos Santos JA, Fagundes ML. 356

Non-face pharmaceutical care through web dialogue
Barreras Ruiz N, Ardizone Jiménez B, Forte PerezMinayo M, García Jiménez L, Hernández Segurado M, Bécares Martínez FJ 360

Adherencia terapéutica en pacientes adultos con diabetes mellitus descompensada hospitalizados en el área de urgencias
González Ruiz HA, Vargas Antillón A, Sánchez López VA, Rodríguez-Carrizalez AD, López Contreras AK, Ramos Gutiérrez RY, Huerta Olvera SG. 363

Efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en hemodiálisis y Atención Farmacéutica. Resultados de práctica clínica
Agüero-Rojas ME, Venegas-Campos AC, Pereira-Céspedes A. 366

Evidence for the off-label use of tofacitinib in alopecia areata
Sánchez Ruiz A, Oya Álvarez de Morales B, Muñoz Cid CL. 372

Efectividad, seguridad y calidad de vida de dupilumab en la dermatitis atópica
Palomo Palomo C, Guerra Estévez D, Ganfornina Andrades A, Parrado González A, Romero Alonso MM, Reyes Malia M. 375

Uso de anticonceptivos orales en alumnas universitarias. Comodoro Rivadavia. Chubut. Argentina
Carrizo A, Namuncurá S, Scetta N, Alamo M, Alcalde Bahamonde S, Uhrich AV 381

Risankizumab en la psoriasis moderada-grave, experiencia de una cohorte de pacientes
Tejedor Tejada E, Rodríguez Goicoechea M, Moreno López Á, Martínez de la Plata JE, Horno Ureña F, Soy Muner D. 385

Revisión

Intervenciones del farmacéutico hospitalario sobre la seguridad del paciente en los servicios de urgencias
Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Cachafeiro Pin AI. 392

Artículos especiales

Estandarización de medicamentos de infusión en bomba intravenosa y de alto riesgo, como práctica de seguridad
Pintado-Delgado MC, Baldominos-Utrilla G, Sánchez-Navarro I. 401

The Era of digitalisation of healthcare: defining new models of healthcare and patient care services
Caixinha Algarvio R, Ferreira-da-Silva R 411

Telefarmacia: diferentes modelos para un mismo objetivo
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Mora-Cortés M, Domínguez-Cantero M, Ríos-Sánchez E, Borrero-Rubio JM 417

Casos clínicos

Isquemia y necrosis escrotal asociada al uso de terlipresina en perfusión continua
Suñer-Barriga H, Baixeras-Muñoz A, Plo-Seco I, Esteve-Pitarch E. 421

Levotiroxina intramuscular como tratamiento alternativo alhipotiroidismo refractario por malabsorcion oral: reporte de caso
Corazón Villanueva J, García Sacristán AA, Ávila Antón L, de Miguel Novoa P 425

Farmacovigilancia intensiva. Sospecha de fallo terapéutico en pacientes bajo anestesia neuroaxial. Serie de casos
Huerta-Olvera SG, Rivas-Toro K, Alejandre-Villaseñor KJ, Cruz-Aviña BE, Sifuentes-Franco S 428

Haciendo posible lo imposible.

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®

Pfizer

Director
Raúl Ferrando Piqueres, PhD, PharmD.
Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)
director@revistadelaofil.org

Director Honorario
Enrique Soler Company, PhD, PharmD.
Valencia (España)

Comité Editorial
José María Alonso Herreros
Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
Aldo Álvarez-Risco
Carrera de Negocios Internacionales
Facultad de Ciencias Empresariales y Económicas. Universidad de Lima (Perú)
Francisco José Araujo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)
Aida Batista
Centro Hospitalar do Médio Ave. EPE (Portugal)
Mario Borjes Rosa
Instituto para Prácticas 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 Antioquía. Medellín (Colombia)
Carolina Romañuk
Facultad de Ciencias Químicas. Univ. Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)
Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)
Mariano Scolari
Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires (Argentina)
María Elena Sepúlveda
Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago de Chile (Chile)

Jefe de Redacción
Santiago Montesinos Ortí
redaccion@revistadelaofil.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@revistadelaofil.org

Envío de originales
publicacion@revistadelaofil.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

ISSN impresa: 1131–9429
ISSN online: 1699-714X

Soporte Válido
SV 91014 R

Incluida en: SciELO, Bibliothekssystem Universität Ham- burg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Cen- ter Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, 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 Librery 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.

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

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). Oganización 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 Iberolatinoamérica 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.

OFIL

Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos

Presidente
Andrés Navarro Ruiz
Vicepresidenta
Carolina Romañuk
Secretaria
María Guadalupe Juarez Coiffer
Tesorera
Roxana Patricia Belmonte Mercado

Vocales
Aida Batista
Alicia Misa Sixto
José Ramón Cabrera Cepero
Silvia Guadalupe salas Rojas
María Elena Sepúlveda Maldonado
Mario Viñas Veliz

Delegados nacionales

Argentina: Carolina Romañuk
Bolivia: Liliana Velasco Narvaéz
Brasil: Marta María Fontelles
Chile: Mª Elena Sepúlveda
Colombia: Ilvar José Muñoz Ramírez
Costa Rica: Luis Carlos Monge Bogantes
Cuba: José Ramón Cabrera Cepero
Ecuador: Ketty Liliana Sacoto Aizaga
El Salvador: Wendi Yanira Osorio
España: Enrique Soler Company
Guatemala: Anne Marie Liere de Godoy
México: Silvia G. Salas Rojas
Nicaragua: Roger González González
Paraguay: Patricia Guadalupe Acosta Recalde
Perú: Teresa L. Samamé Zatta
Portugal: Aida Batista
Puerto Rico: Wanda T. Maldonado
Uruguay: Alicia Misa
Venezuela: Valentina de Freitas

SUMMARY

VOL. 35 Nº4 (July - August) 2025 **ISSN 1131-9429**

Editorial

For a More Vigilant Pharmacovigilance: Artificial Intelligence in the Service of Patient Safety
Soler Company E 312

Original articles

Frequency and clinical impact of DPYD gene variants
Gómez Zamora M, López López-Cepero M, Do Pazo Oubiña F, Obrador De Hevia A, Oliver Noguera A, Trujillo Ruiz A, Castro Manzanares M, Guillot Morales M 319

Comparative efficacy of abrocitinib, baricitinib and upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis
Claramunt García R, Muñoz Cid CL, Sánchez Ruiz A. 324

Pharmacoeconomic burden of haemophilia in Madrid, Spain: 10-year overview
Luque Calvo C, Romero Garrido JA, Benedí González J 330

Analysis of the anticholinergic burden in elderly people
Tomás Serer N, Poquet Jornet JE, Enríquez Torres M, Monterde Junyent J 337

Compliance with good practices in private community pharmacies in Costa Rica
Segura Cano S, Montero Chinchilla N, Badilla Baltodano B, Quesada Rojas Y. 342

Effectiveness and safety of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Experience in real clinical practice.
Ortega-Armiñana A, Valcuende-Rosique A, Socoró-Yuste B, Sánchez-Alcaraz A 347

Prescription of oral solids requiring manipulation in pediatrics
Botero Aguirre JP, Díaz Giraldo J, Arnedo Naranjo LE, Rodas Sosa LM, Arciniegas Delgado AC, Restrepo Hamid AM . . 351

Facing the Burden of Cardiovascular Diseases in Latin America: A Case Report of an In-Service Specialist Training to Clinical Pharmacists in Brazil
Einsfeld L, Floriano dos Santos JA, Fagundes ML. 356

Non-face pharmaceutical care through web dialogue
Barreras Ruiz N, Ardizone Jiménez B, Forte PerezMinayo M, García Jiménez L, Hernández Segurado M, Bécares Martínez FJ 360

Medication adherence in patients with decompensated diabetes mellitus admitted to the adult emergency department: A cross-sectional study
González Ruiz HA, Vargas Antillón A, Sánchez López VA, Rodríguez-Carrizalez AD, López Contreras AK, Ramos Gutiérrez RY, Huerta Olvera SG. 363

Effectiveness and safety of aluminium hydroxide in haemodialysis and pharmaceutical care. Clinical practice results
Agüero-Rojas ME, Venegas-Campos AC, Pereira-Céspedes A. 366

Evidence for the off-label use of tofacitinib in alopecia areata
Sánchez Ruiz A, Oya Álvarez de Morales B, Muñoz Cid CL. 372

Effectiveness, safety and quality of life of dupilumab in atopic dermatitis
Palomo Palomo C, Guerra Estévez D, Ganfornina Andrades A, Parrado González A, Romero Alonso MM, Reyes Malia M. 375

Use of contraceptive in university students. Comodoro Rivadavia. Argentina.
Carrizo A, Namuncurá S, Scetta N, Alamo M, Alcalde Bahamonde S, Uhrich AV 381

Risankizumab in moderate-severe psoriasis, experience of a cohort of patients
Tejedor Tejada E, Rodríguez Goicoechea M, Moreno López Á, Martínez de la Plata JE, Horno Ureña F, Soy Muner D. 385

Revision

Interventions of hospital pharmacist on patient safety in emergency departments
Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Cachafeiro Pin AI. 392

Special articles

Standardization of intravenous pump infusion medications and high-risk medications, as a safety practice
Pintado-Delgado MC, Baldominos-Utrilla G, Sánchez-Navarro I. 401

The Era of digitalisation of healthcare: defining new models of healthcare and patient care services
Caixinha Algarvio R, Ferreira-da-Silva R 411

Telepharmacy: Different Models for the Same Goal
Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Mora-Cortés M, Domínguez-Cantero M, Ríos-Sánchez E, Borrero-Rubio JM 417

Clinical cases

Scrotal ischemia and necrosis associated with the use of continuous infusion terlipressin
Suñer-Barriga H, Baixeras-Muñoz A, Plo-Seco I, Esteve-Pitarch E. 421

Intramuscular levothyroxine as an alternative treatment for refractory hypothyroidism caused by oral malabsorption: case report
Corazón Villanueva J, García Sacristán AA, Ávila Antón L, de Miguel Novoa P 425

Intensive Pharmacovigilance. Suspected therapeutic failure in patients under neuroaxial anesthesia. A case series
Huerta-Olvera SG, Rivas-Toro K, Alejandre-Villaseñor KJ, Cruz-Aviña BE, Sifuentes-Franco S 428

Líderes en innovación biomédica

Investigar y desarrollar nuevas terapias en beneficio de los pacientes es nuestra prioridad. Porque la investigación de hoy es la salud del futuro.

www.roche.es

Por una Farmacovigilancia más vigilante: La Inteligencia Artificial al servicio de la seguridad del paciente

Soler Company E
Director Honorario de Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy. Valencia (España)

Fecha de recepción: 05/08/2025 Fecha de aceptación: 05/08/2025
DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400001

El estado actual de la farmacovigilancia tradicional

La farmacovigilancia, disciplina fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos, se enfrenta a desafíos sin precedentes en la actualidad. El procesamiento manual de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituye un cuello de botella crítico en el sistema de vigilancia.

La infranotificación, que afecta hasta el 90% de las RAM, refleja las limitaciones inherentes del sistema tradicional basado en la notificación espontánea. Los métodos convencionales de evaluación de la causalidad, como los algoritmos de Karch-Lasagna modificado o el sistema español de farmacovigilancia (SEFV), aunque validados y ampliamente utilizados, requieren de una evaluación manual caso por caso. Este proceso, dependiente del juicio clínico experto, se ve desbordado por el creciente volumen de datos generados, el incremento en el uso de medicamentos, la expansión de los sistemas de notificación y la diversificación de las fuentes de información.

La complejidad adicional surge con el procesamiento de datos no estructurados provenientes de historias clínicas electrónicas, redes sociales, literatura científica y bases de datos globales. Esta heterogeneidad informativa, junto con los sesgos de notificación y la dificultad para detectar reacciones de aparición tardía, limita significativamente la capacidad del sistema tradicional para identificar señales de seguridad de manera oportuna y precisa.

La aportación de la Inteligencia Artificial en farmacovigilancia

La integración de la inteligencia artificial (IA) en farmacovigilancia representa un cambio paradigmático que aborda las limitaciones fundamentales del sistema tradicional. Los algoritmos de aprendizaje automático (machine learning) y procesamiento de lenguaje natural (NLP) han demostrado poseer una mayor capacidad en el análisis de grandes volúmenes de datos heterogéneos, ofreciendo una velocidad y precisión que superan las capacidades humanas tradicionales.

La automatización del procesamiento de casos individuales de seguridad (ICSR) mediante IA permite la extracción eficiente de información relevante de fuentes diversas. Los sistemas inteligentes pueden codificar automáticamente eventos adversos según la terminología MedDRA, identificar duplicidades, categorizar su gravedad y evaluar la cumplimentación de los formularios de notificación. Esta automatización reduce significativamente el tiempo de procesamiento que tradicionalmente requiere la revisión manual exhaustiva, liberando recursos de personal para tareas de mayor valor clínico.

La capacidad de la IA para procesar información no estructurada ha ampliado significativamente el ámbito de vigilancia. El análisis de redes sociales, foros de pacientes y registros médicos electrónicos proporciona unos *insights* valiosos sobre experiencias reales de los pacientes que frecuentemente no se detectan en los sistemas de notificación formal. Esta vigilancia activa complementa los métodos pasivos tradicionales, ofreciendo una perspectiva más completa del perfil de seguridad de los medicamentos.

Los sistemas de IA pueden procesar continuamente publicaciones científicas, evaluar su relevancia y dirigir los hallazgos críticos a los flujos de trabajo apropiados, asegurando que ninguna señal de seguridad importante se pierda. Esta supervisión continua de múltiples fuentes de datos permite una detección más temprana de riesgos emergentes y reduce significativamente los falsos positivos.

La implementación de la IA en farmacovigilancia ha obtenido resultados cuantificables significativos. Las organizaciones que adoptan estas tecnologías experimentan una reducción del 40-60% en el tiempo de procesamiento de casos, mejoras sustanciales en la precisión de codificación MedDRA y mayor eficiencia en las presentaciones normativas.

Los sistemas inteligentes de recepción de casos pueden procesar miles de informes ICSR de manera simultánea, clasificándolos automáticamente por gravedad y urgencia. En la práctica clínica real, estos sistemas han demostrado su capacidad para identificar patrones de reacciones adversas que anteriormente pasaban desapercibidos en el análisis manual, especialmente en poblaciones específicas o con medicamentos de alta complejidad como los biológicos.

Desafíos éticos y regulatorios

La implementación de la IA en farmacovigilancia plantea consideraciones éticas sobre la privacidad y protección de datos sensibles de los pacientes. Los sistemas deben cumplir estrictamente con regulaciones como el GDPR (Reglamento General de Protección de Datos), HIPAA (Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico) y normativas locales de protección de datos. Es fundamental establecer entornos de datos cerrados donde los algoritmos y datos utilizados estén protegidos y disponibles para las inspecciones de los reguladores.

Los sistemas de IA deben incorporar un cifrado de datos de nivel empresarial, controles de acceso granulares (métodos de seguridad informática que permiten controlar el acceso a los datos a un nivel extremadamente detallado y específico) y registros de auditoría comprehensivos que respalden el cumplimiento normativo. La transparencia en el tratamiento de datos personales y el consentimiento informado de los pacientes constituyen los pilares fundamentales de la implementación ética de estas tecnologías.

La validación rigurosa de los algoritmos de IA representa uno de los desafíos más críticos. Los organismos reguladores requieren una evidencia de precisión, confiabilidad y capacidad para identificar señales de riesgo de manera consistente. La Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) ha emitido recomendaciones específicas para abordar estos desafíos, enfatizando en la necesidad de transparencia algorítmica y gestión de riesgos de fallos en IA.

Los sistemas deben incluir documentación exhaustiva, control de versiones, seguimiento de cambios y capacidad de revisión con intervención humana. La implementación de matrices de decisión como la estructura RACI (Responsable, Responsable Directo, Consultado e Informado) permite definir claramente las funciones y responsabilidades en los departamentos de farmacovigilancia.

Sesgos algorítmicos y estrategias de mitigación

Los sesgos algorítmicos representan una amenaza significativa para la equidad y efectividad de los sistemas de farmacovigilancia basados en IA. Estos sesgos pueden manifestarse de varias formas: sesgos demográficos que subrepresentan ciertos grupos poblacionales, sesgos geográficos que favorecen datos de ciertas regiones y sesgos de selección en los datos de entrenamiento.

Las estrategias de mitigación incluyen:

- Diversificación de conjuntos de datos de entrenamiento para incluir poblaciones heterogéneas.
- Validación continua en diferentes grupos demográficos y geográficos.
- Implementación de algoritmos de detección de sesgos que monitoricen automáticamente las decisiones del sistema.
- Establecimiento de comités multidisciplinares que incluyan perspectivas éticas y de equidad sanitaria.

La supervisión continua del desempeño algorítmico es esencial, ya que los sistemas de IA pueden desarrollar nuevos sesgos cuando se enfrentan con datos no previstos durante el entrenamiento.

Medicina de Precisión en Farmacovigilancia

La convergencia de IA y medicina personalizada está transformando la farmacovigilancia hacia un enfoque más preciso e individualizado. Los sistemas inteligentes pueden analizar perfiles genéticos específicos, biomarcadores y características individuales para predecir reacciones adversas personalizadas.

Esta farmacovigilancia personalizada permite:
▪ Identificación de poblaciones de riesgo: Algoritmos que identifican pacientes con mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas específicas basándose en su perfil genético y factores de riesgo individuales.
▪ Estratificación de pacientes: Clasificación automática de pacientes en diferentes categorías de riesgo para medicamentos específicos, permitiendo un seguimiento más intensivo de grupos vulnerables.
▪ Predicción de respuestas farmacológicas: Análisis de variaciones genéticas como polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 para predecir respuestas a medicamentos como la Warfarina.

La medicina de precisión en farmacovigilancia es especialmente relevante en poblaciones genéticamente diversas como las de Latinoamérica, donde diferentes perfiles genéticos pueden generar respuestas farmacológicas distintas.

Análisis beneficio-riesgo

Los sistemas de IA han revolucionado la evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos. Mediante análisis predictivo y aprendizaje automático, con estos sistemas se consigue:
▪ Seguimiento en tiempo real: Evaluación continua de señales de seguridad emergentes integrando datos de múltiples fuentes
▪ Análisis predictivo: Identificación temprana de riesgos potenciales antes de que se manifiesten clínicamente
▪ Optimización de dosis: Recomendaciones automáticas de ajustes de dosis basadas en respuestas individuales de los pacientes y perfiles de riesgo
▪ Detección de interacciones medicamentosas: Identificación automática de combinaciones farmacológicas potencialmente peligrosas

Esta capacidad de análisis continuo permite una toma de decisiones más informada y oportuna respecto a la seguridad de los medicamentos comercializados.

Perspectivas futuras y recomendaciones

La evolución hacia una farmacovigilancia potenciada por la IA requiere un enfoque integral que combine innovación tecnológica con rigurosos estándares éticos y regulatorios. Las recomendaciones clave incluyen:
▪ Para los reguladores: Desarrollo de marcos normativos específicos para IA en farmacovigilancia, establecimiento de estándares internacionales armonizados y creación de procesos de validación estandarizados para los algoritmos.
▪ Para la industria farmacéutica: Inversión en infraestructuras de datos robustas, implementación de sistemas de gobernanza de IA y establecimiento de colaboraciones multidisciplinares entre equipos técnicos, clínicos y éticos.
▪ Para los profesionales sanitarios: Capacitación en tecnologías de IA aplicadas a la farmacovigilancia, participación en procesos de validación y mantenimiento de la supervisión clínica de sistemas automatizados.

La colaboración multidisciplinar entre programadores, clínicos, reguladores y bioeticistas será fundamental para aprovechar el potencial completo de la IA en farmacovigilancia. Esta convergencia de conocimientos y experiencias asegurará que los avances tecnológicos sirvan al objetivo primordial de proteger y mejorar la salud de los pacientes, estableciendo nuevos estándares de excelencia en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos.

El futuro de la farmacovigilancia no reside en la sustitución del juicio clínico humano, sino en su potenciación mediante herramientas inteligentes que amplíen nuestra capacidad de detectar, analizar y responder a los riesgos farmacológicos con una precisión y rapidez sin precedentes.

For a More Vigilant Pharmacovigilance: Artificial Intelligence in the Service of Patient Safety

The Current State of Traditional Pharmacovigilance

Pharmacovigilance, a cornerstone discipline for ensuring medication safety, is currently facing unprecedented challenges. Manual processing of adverse drug reaction (ADR) reports constitutes a critical bottleneck in the surveillance system.

Underreporting, affecting up to 90% of ADRs, highlights the inherent limitations of the traditional system based on spontaneous reporting. Conventional causality assessment methods—such as the modified Karch-Lasagna algorithm or the Spanish Pharmacovigilance System (SEFV)—although validated and widely used, require manual, case-by-case evaluation. This process, heavily reliant on expert clinical judgment, is being overwhelmed by the increasing volume of generated data, the expanded use of medications, the growth of reporting systems, and the diversification of information sources.

Additional complexity arises from processing unstructured data originating from electronic health records, social media, scientific literature, and global databases. This heterogeneity, combined with reporting biases and the difficulty of detecting late-onset reactions, significantly limits the traditional system's capacity to identify safety signals in a timely and accurate manner.

The Contribution of Artificial Intelligence to Pharmacovigilance

The integration of artificial intelligence (AI) into pharmacovigilance represents a paradigm shift that directly addresses the fundamental limitations of the traditional model. Machine learning algorithms and natural language processing (NLP) have proven to excel at analyzing large, heterogeneous datasets with a speed and precision that surpass human capabilities.

Automating the processing of individual case safety reports (ICSRs) through AI enables efficient extraction of relevant information from diverse sources. Intelligent systems can automatically code adverse events using the MedDRA terminology, identify duplicates, categorize severity, and assess completeness of reporting forms. This automation significantly reduces the time traditionally required for exhaustive manual review, freeing human resources for higher-value clinical tasks.

AI's capacity to process unstructured information has considerably expanded the surveillance scope. Analysis of social media, patient forums, and electronic medical records offers valuable insights into real-world patient experiences that often go undetected in formal reporting systems. This active surveillance complements traditional passive methods, providing a more comprehensive view of a drug's safety profile.

AI systems can continuously scan scientific publications, assess their relevance, and direct critical findings to the appropriate workflows, ensuring that no important safety signal is missed. This continuous monitoring of multiple data sources allows earlier detection of emerging risks and substantially reduces false positives.

The implementation of AI in pharmacovigilance has yielded significant measurable results. Organizations adopting these technologies report a 40–60% reduction in case-processing times, substantial improvements in MedDRA coding accuracy, and greater efficiency in regulatory submissions.

Intelligent case-intake systems can process thousands of ICSR reports simultaneously, automatically classifying them by severity and urgency. In real-world clinical practice, these systems have demonstrated the ability to detect adverse reaction patterns that previously went unnoticed in manual analyses, particularly in specific populations or with complex medications such as biologics.

Ethical and Regulatory Challenges

Deploying AI in pharmacovigilance raises ethical concerns regarding patient privacy and the protection of sensitive data. Systems must strictly comply with regulations such as the EU General Data Protection Regulation (GDPR), the U.S. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), and local data protection laws. It is essential to establish closed data environments where the algorithms and data are both protected and available for regulatory inspection.

AI systems should incorporate enterprise-grade data encryption, granular access controls (fine-grained security measures determining access at a highly specific level), and comprehensive audit trails to support regulatory compliance. Transparency in

handling personal data and securing informed patient consent are foundational to the ethical deployment of these technologies.

Rigorous validation of AI algorithms remains one of the most critical challenges. Regulatory agencies require evidence of accuracy, reliability, and consistent risk-signal detection capability. The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) has issued specific recommendations, emphasizing algorithmic transparency and proactive management of AI failure risks.

Systems should include thorough documentation, version control, change tracking, and review capabilities with human oversight. The use of decision-making frameworks such as the RACI matrix (Responsible, Accountable, Consulted, Informed) ensures clear role and responsibility definition within pharmacovigilance teams.

Algorithmic Bias and Mitigation Strategies

Algorithmic bias poses a significant threat to fairness and effectiveness in AI-based pharmacovigilance. Such biases may manifest as demographic bias underrepresenting certain populations, geographic bias favoring data from specific regions, or selection bias in training datasets.

Mitigation strategies include:

- Diversifying training datasets to cover heterogeneous populations.
- Continuous validation across diverse demographic and geographic groups.
- Implementing bias-detection algorithms to automatically monitor system decisions.
- Establishing multidisciplinary committees incorporating ethical and health-equity perspectives.

Ongoing monitoring of algorithm performance is essential, as AI systems may develop new biases when confronted with previously unseen data.

Precision Medicine in Pharmacovigilance

The convergence of AI and personalized medicine is transforming pharmacovigilance toward a more precise and individualized approach. Intelligent systems can analyze specific genetic profiles, biomarkers, and individual characteristics to predict personalized adverse reactions.

This personalized pharmacovigilance enables:

- Risk population identification: Algorithms identifying patients at higher risk for specific adverse reactions based on genetic profiles and individual risk factors.
- Patient stratification: Automatic classification of patients into risk categories for specific drugs, allowing closer monitoring of vulnerable groups.
- Prediction of pharmacological responses: Analysis of genetic variations such as polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes to predict responses to drugs like warfarin.

Precision medicine in pharmacovigilance is especially relevant in genetically diverse populations such as those in Latin America, where genetic variability can lead to differing pharmacological responses.

Benefit–Risk Analysis

AI systems have revolutionized the ongoing assessment of a drug's benefit–risk profile. Through predictive analytics and machine learning, they can:

- Real-time monitoring: Continuously evaluate emerging safety signals by integrating data from multiple sources.
- Predictive analysis: Identify potential risks before they manifest clinically.
- Dose optimization: Automatically recommend dosage adjustments based on individual patient responses and risk profiles.
- Drug interaction detection: Identify potentially dangerous pharmacological combinations.

This capacity for continuous analysis enables more informed and timely decision-making regarding the safety of marketed medicines.

Future Perspectives and Recommendations

The evolution toward AI-enhanced pharmacovigilance demands an integrated approach combining technological innovation with rigorous ethical and regulatory standards. Key recommendations include:

- For regulators: Develop specific regulatory frameworks for AI in pharmacovigilance, establish harmonized international standards, and create standardized algorithm-validation processes.
- For the pharmaceutical industry: Invest in robust data infrastructures, implement AI governance systems, and foster multidisciplinary collaboration among technical, clinical, and ethical teams.
- For healthcare professionals: Train in AI technologies applied to pharmacovigilance, participate in validation processes, and maintain clinical oversight of automated systems.

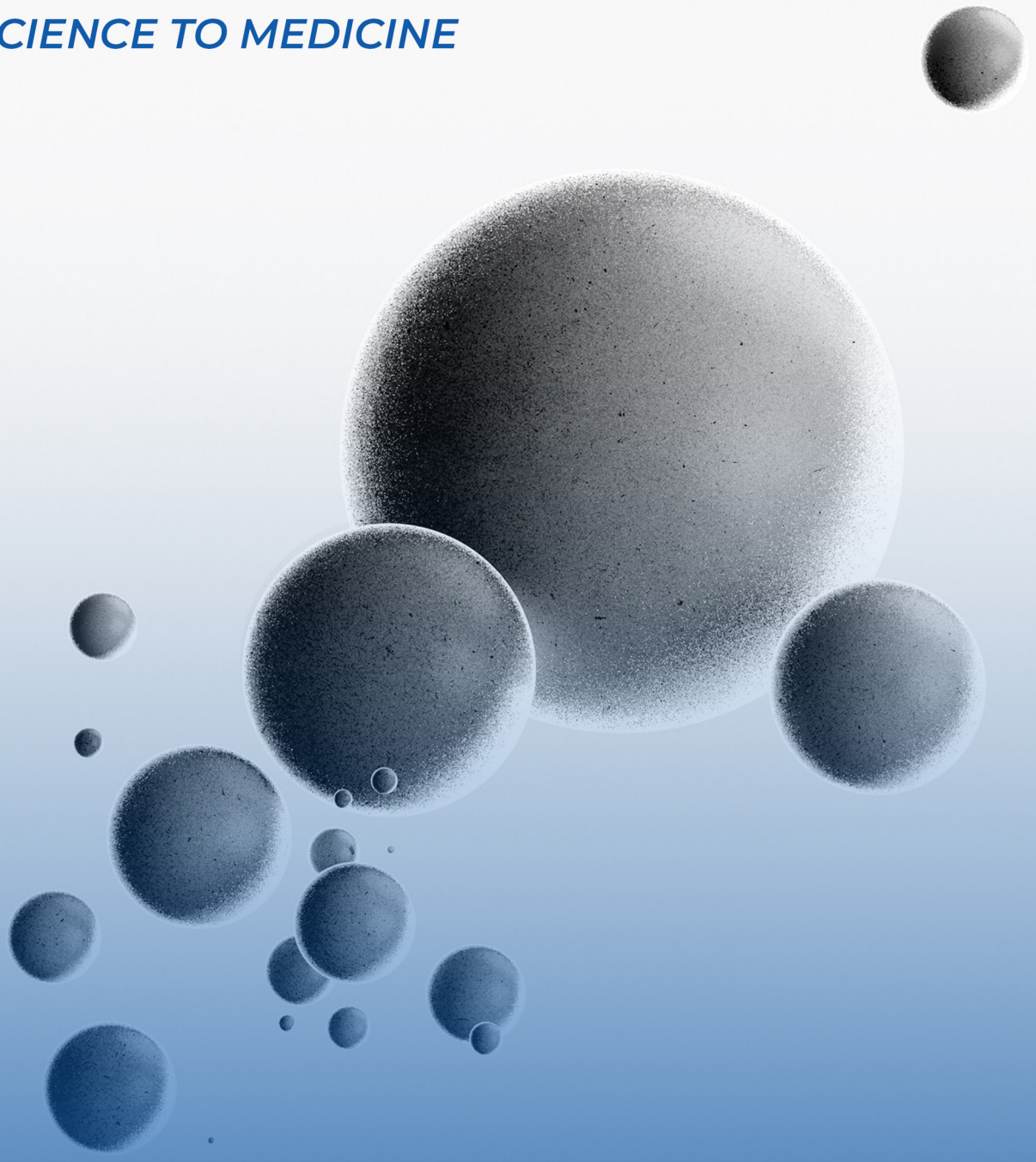
Multidisciplinary collaboration among programmers, clinicians, regulators, and bioethicists will be essential to harness the full potential of AI in pharmacovigilance. This convergence of expertise will ensure that technological advances serve the primary goal of protecting and improving patient health, setting new standards of excellence in drug safety surveillance.

The future of pharmacovigilance does not lie in replacing human clinical judgment, but in enhancing it through intelligent tools that expand our ability to detect, analyze, and respond to drug risks with unprecedented precision and speed.

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

REGENERON®

SCIENCE TO MEDICINE



NUESTRO LEGADO
ES LA **INNOVACIÓN**

DAMOS FORMA AL
FUTURO DE LA ONCOLOGÍA

Frecuencia e impacto clínico de las variantes del gen de la DPYD

Gómez Zamora M [1], López López-Cepero M[1], Do Pazo Oubiña F[1], Obrador De Hevia A[2], Oliver Noguera A[3], Trujillo Ruiz A[4], Castro Manzanares M[5], Guillot Morales M[6]

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca
2. Unidad de diagnóstico molecular y genética clínica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca
3. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Llatzer. Palma de Mallorca
4. Servicio de Farmacia. Hospital de Manacor. Manacor
5. Servicio de Farmacia. Hospital Can Misses. Ibiza
6. Servicio de Oncología médica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Fecha de recepción: 19/09/2023 - Fecha de aceptación: 02/10/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400002

RESUMEN

Introducción y objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de variantes de pérdida de función en el gen DPYD en pacientes con tumores sólidos a los que se les ha realizado un genotipado y establecer los resultados clínicos de esta implementación en la práctica clínica en cuatro hospitales de las Islas Baleares.

Método: El estudio fue descriptivo, observacional, retrospectivo y multicéntrico, realizado en pacientes cuyo genotipado había sido determinado por el GENIB entre septiembre de 2020 y abril de 2022. Las variantes genotipadas fueron rs3918290 (c.1905+1G>A, DPYD*2A), rs55886062 (c.1679T>G, DPYD*13), rs67376798 (c.2846A>T) y rs56038477 (c.1236G>A/HapB3).

Resultados: Se incluyeron 349 pacientes, 22 (6,3%) eran portadores de al menos un polimorfismo. Del total de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico a base de fluoropirimidinas (294), 19 (6,46%) eran portadores de al menos una de las variantes analizadas. En el grupo de pacientes no portadores, 28 (10,2%) sufrieron toxicidad de grado 3 o superior, frente a 5 pacientes de los 19 (26,3%) portadores. Los pacientes portadores que comenzaron con dosis reducidas tuvieron menos toxicidad.

Conclusión: Este estudio muestra una prevalencia de portadores de variantes del gen DPYD en nuestra población similar a la estimada en otras poblaciones. Además, se confirma la relevancia clínica de la presencia de estas variantes genéticas con aparición de toxicidad grave y potencialmente letal.

Palabras clave: **polimorfismo, farmacogenética, dihidropirimida-dehidrogenasa, fluorouracilo, capecitabina**

Frequency and clinical impact of DPYD gene variants

SUMMARY

Abstract: Introduction and objective: The aim of this study was to determine the prevalence of loss-of-function variants in the DPYD gene in patients with solid tumours who have undergone genotyping and establish the clinical results of this implementation in clinical practice in four hospitals in the Balearic Islands.

Methods: The study was descriptive, observational, retrospective and multicentre carried out in patients which genotype of DPYD gene had been determined by the GENIB between September 2020 and April 2022. Genotyped variants were rs3918290 (c.1905+1G>A, DPYD*2A), rs55886062 (c.1679T>G, DPYD*13), rs67376798 (c.2846A>T), and rs56038477 (c.1236G>A/HapB3).

Results: 349 patients were included, 22 (6.3%) were carriers of at least one polymorphism. Of all the patients who received antineoplastic treatment based on fluoropyrimidines (294), 19 (6.46%) were carriers of at least one of the variants analysed. In the group of non-carrier patients, 28 (10.2%) suffered grade 3 or higher toxicity, compared to 5 patients of the 19 (26.3%) carriers. Carrier patients who started with re-duced doses had less toxicity.

Conclusion: This study shows a prevalence of carriers of DPYD gene variants in our population similar to that estimated in other populations. Further, the clinical relevance of the presence of these genetic variants with the appearance of serious and potentially lethal toxicity is confirmed.

Keywords: **polymorphism, pharmacogenetics, dihydropyrimidine-dehydrogenase fluorouracil, capecitabine**

María Gómez Zamora · Carretera de Valldemossa nº79 Hospital Son Espases · 070120 Palma (España)
mgzamora30@gmail.com

INTRODUCTION

Fluoropyrimidines are anticancer drugs that include 5-fluorouracil (FU), its oral prodrug capecitabine, and the oral prodrug tegafur. They are commonly prescribed for the adju-vant and palliative treatment of various types of solid malignancies, including gastroin-testinal, breast, and head and neck cancers[1-3] .

These drugs are usually well-tolerated (approximately 30% of patients present some de-gree of toxicity), although there is a low percentage of patients (around 1-3% according to the summary of product characteristics) who present severe toxicity (grades 3-4) to these agents[4,5] thereby affecting their quality of life[6,7].

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is the fundamental enzyme in the metabolism of FU. It is estimated to metabolise 80% of FU and its activity is subject to interindividual variability and genetic polymorphisms. Complete deficiency of DPD activity is very rare, estimated at 0.01% to 0.5% of Caucasian individuals, while partial deficiency has been estimated at 3% to 8% of the Caucasian population[8].

Several studies have shown that patients with DPD enzyme deficiency are at increased risk of developing serious adverse reactions such as diarrhoea, mucositis, or neutropenia when treated with fluoropyrimidines[9-11].

Treatment of severe toxicity is often associated with interruption or even discontinuation of potentially effective treatment and often requires hospitalisation. This has a major impact on a patient's prognosis and quality of life, and also generates significant healthcare costs.

The European Medicines Agency (EMA) published a recommendation in 2020 to test for lack of DPD activity before starting treatment with these agents using genotype and/or phenotype tests for DPD deficiency[12]. Specifically, they recommend genotyping the most studied loss- of-function variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) gene, which are rs3918290 (c.1905+-1G>A, DPYD*2A), rs55886062 (c.1679T>G, DPYD*13), rs67376798 (c.2846A>T), and rs56038477 (c.1236G>A/HapB3). A specific reduced dose has not been established for these cases, although 25-50% reductions in the initial dose of fluoropyrimidines have been recommended[13-15].

In clinical practice, since September 2020, genotyping of these four variants of the DPYD gene has been carried out centrally at the healthcare level at the Genetics and Genomics Unit of the Balearic Islands (GENIB) for patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines.

Primary Objective:

To determine the prevalence of loss-of-function variants in the DPYD gene in patients with solid tumors who had undergone genotyping by the GENIB.

Secondary Objectives:

To establish the clinical results of this implementation in clinical practice in hospitals in the Balearic Islands, evaluated by severity of toxicity. To compare our results with published studies.

MATERIALS AND METHODS INCLUSION CRITERIA

Patients ≥18 years, from three hospitals in Mallorca and one in Ibiza, diagnosed with any solid tumour who underwent genotyping of the DPYD gene between September 2020 and April 2022.

Exclusion criteria

Information not available in the medical records.

Design

Descriptive, observational, retrospective, multicentre study carried out in four hospitals in the Balearic Islands (Son Espases University Hospital, Son Llàtzer University Hospital, Manacor Hospital, and Can Misses Hospital), in patients diagnosed with any solid tu-mour in whom the genotype of the DPYD gene had been determined by the GENIB.

Data collection and statistical analysis

Through the application used for the management of laboratory samples (Gestlab®, v2.20.2.1482), patients who were requested for the determination and its result were identified. Patients' clinical data were collected from the computerised clinical history program of each hospital and the data related to cancer treatment from the Farmis-Oncofarm® software. Data processing was carried out using an Excel sheet (Mi-crosoft Office, Redmond, WA, USA, 2010).

The following data were collected: sex, age, type of cancer, type of chemotherapy treat-ment, whether or not they had started treatment before genotyping, dose reduction in the case of being a carrier and/or as a consequence of toxicity, admission for toxicity, use of granulocyte colony stimulation factors (G-CSF), treatment interruption due to toxicity, toxicity developed during the first three cycles, and death.

The prevalence of loss-of-function variants in the DPYD gene was defined as the pro-portion of patients who presented at least one variant of the DPYD gene out of the total number of patients who had undergone genotyping. Regarding toxicity, all the data available in the clinical history were collected subjectively by the physician, but only grade 3 or higher toxicity of any type was taken into account.

A descriptive analysis of all the variables was performed. Categorical variables were es-timated using global percentages and frequencies. Quantitative variables were expressed as median and interquartile range. The study was authorised by the regional Research Ethics Committee (IB 4905/2 2 PI) in July 2022. Variables were recorded in a coded database and data were collected up to April 2022.

Genotyping

Genomic DNA from all included patients was extracted from a 6 ml blood sample in an EDTA tube using the InviGenius® PLUS kit (Invitek Molecular). Variants rs3918290 (c.1905+1G>A, DPYD*2A), rs55886062 (c.1679T>G, DPYD*13), rs67376798 (c.2846A>T), and rs56038477 (c.1236G>A/HapB3) were genotyped. The sequence flanking the genetic polymorphisms of the DPYD gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR product was studied by bidirectional Sanger sequencing to reveal the pres-ence/absence of the variants.

RESULTS

A total of 349 patients, who had been diagnosed with any solid tumour and genotyped for the DPYD gene from September 2020 to April 2022, were included. Twenty-two (6.3%) were carriers of at least one polymorphism, all of them heterozygous. Half of the carrier patients were fe-

males; with a median age of 67 years (range 58 to 91). The baseline characteristics of the patients included are detailed in Table 1.

The most frequent variant was rs56038477 (c. 1236G>A/HapB3) which was identified in 13 patients (13/349 3.7%). The second most predominant was rs67376798 (c.2846A>T), present in four patients (4/349 1.1%), followed by variants rs3918290 (c.1905+1G>A, DPYD*2A) and rs55886062 (c .1679T>G), each identified in two patients (2/349 0.6%). Lastly, one patient was a heterozygous carrier of two variants (rs67376798 and rs56038477).

Of all the patients who received antineoplastic treatment based on fluoropyrimidines (294), 19 (6.46%) were carriers of at least one of the variants analysed. In the group of non-carrier patients, 28 (10.2%) suffered grade 3 or higher toxicity, none causing death, compared to five patients of the 19 (26.3%) carriers. The carrier with compound hetero-zygosity started capecitabine at 100% dose, but was admitted seven days later due to in-testinal perforation and died shortly due to complications. Table 2 shows in detail the DPYD variant, dose received, and grade ≥ 3 toxicity among carrier patients. Dose reduction was based on medical criteria.

Regarding non-carriers, 125 patients started treatment before knowing the genotyping, 53 of whom (19.3%) were admitted or whose dose had to be reduced, while 62 (22.5%) of the 150 patients who started after knowing the result required admission or dose reduction.

Table 1. Baseline patient characteristics, treatments, and tumours (n = 349)

	Median (IQR)	n (%)
Patients		
Sex (Females)		153 (43.8%)
Age (years)	67 (58 to 91)	
Treatment		
Capecitabine based		206 (59%)
5-FU based		88 (25.2%)
No treatment		55 (15.8%)
Primary tumour		
Colon		175 (50.1%)
Rectum		68 (19.5%)
Pancreas		35 (10%)
Stomach		31 (8.9%)
Breast		19 (5.4%)
Oesophagus		8 (2.3%)
Anal		6 (1.8%)
Head and Neck		5 (1.4%)
Others		2 (0.6%)

5-FU: 5-Fluorouracil; IQR: interquartile range

DISCUSSION

In our sample, 22 patients carrying a variant of the DPYD loss-of-function gene were identified. The frequency found, 6.3%, is similar to that estimated in the Caucasian population (3-8%)[14] although recent studies found a different prevalence: 0.95% in a prospective study from Quebec[15] 10% in a retrospective study in Barcelona[16] and 4.9% in a recent study in the population of Spain[17].

Of these variants, the most frequent we found was rs56038477 at 3.7% – within the range described for the Caucasian population (2.6%-6.3%)[18] followed by rs67376798 at 1.1%, for which allele frequencies of 0.4-1.4% have been described. In the other two variants, rs3918290 and rs55886062, we found 0.5% in each one, in which frequencies of 0.8-2.2%[18] and 0.06- 1%[18] have been described, respectively. The rs3918290 variant was found to be slightly lower than in published studies (1.7%)[18]. It should be noted that one pa-tient was found to be a heterozygous carrier of two variants: rs67376798 and rs56038477.

According to the dosage of fluoropyrimidines for patients carrying variables of the DPYD gene, there is no consensus recommendation. Initially, it was recommended that patients with the rs3918290 and rs55886062 variants begin treatment with fluoropyrimidines at 50% of the standard dose, while carriers of the rs67376798 and rs75017182 variants were to start treatment at 75% of the standard dose. However, more recent publications recommend reducing the total dose by 50% regardless of the gene variable found[19,20] as in a prospective study it was shown that a 25% reduction in the rs67376798 and rs75017182 variants was insufficient and a 50% reduction was suggested as well[18]. Similar results have also been found in subsequent studies[16,21,22].

In our results, seven carrier patients started with standard doses and three of them had grade 3 or higher toxicity (42.9%), leading to treatment interruption and even death in one of them. The other 12 patients started at a reduced dose, producing grade 3 or higher toxicity in only two (16.6%). This fact consolidates the clinical relevance of reducing the dose of fluoropyrimidines in patients carrying said gene.

If we compare these data with previous studies, we find that the rate of toxicity in carrier patients in whom the dose has previously been reduced is similar, 13%19 and 22.7%[22]. However, it is much higher for those who started with standard doses (42.8%) than in studies similar to ours (24% and 23.5%)[21,22] maybe due to a limited number of cases. Interestingly, two patients initially received a 100% dose despite knowing they were car-riers before starting treatment, and they did not develop toxicity.

Regarding non-carrier patients, 28 had grade 3 or higher toxicity (10.2%). These results are slightly lower than those found in the aforementioned studies (21.1% and 13.6%)[21,22].

This study has several limitations. First of all, it is a retrospective study; so many data may have been lost. Secondly, the toxicities, as previously mentioned, were mainly col-lected based on the information available in medical records. It is also necessary to note that genotyping is much more established in digestive tumors than, for example, in tu-mors such as breast cancer, so the sample size of this study may be less than that of our real population.

Table 2. DPYD variant, dose received, and grade 3 toxicity among carrier patients

DPYD variant	Patients	5-FU/Cape based treatment	% Initial dose	Start before knowing DPYD variant	Toxicity grade ≥ 3 (Hem/ No hem)	Hospital admission due to toxicity	Stop treatment due to toxicity	Dead¥
rs56038477	11	Cape	50%	No	Yes (No hem)	No	No	No
		Cape	50%	No	Yes (No hem)	Yes	No	No
		5-FU	100%	Yes	Yes (Hem)	Yes	Yes	Yes
		5-FU	50%	No	No	No	No	No
		5-FU	100%	Yes	No	No	No*	No
		Cape	60%	No	No	No	No	No
		Cape	75%	No	No	Yes	No	No
		Cape	75%	No	No	No	No	No
		Cape	75%	No	No	No	No	No
		Cape	75%	Yes	Yes (Hem)	No	No	No
		Cape	50%	No	No	No	No	No
rs67376798	4	Cape	75%	Yes	No	No	No	No
		Cape	50%	No	No	No	No	No
		5-FU	100%	Yes	Yes	No	No*	No
		5-FU	100%	No	No	No	No	No
rs3918290	2	Cape	100%	Yes	Yes (Hem)	Yes	Yes	No
		5-FU	50%	No	No	No	No	No
rs55886062	1	Cape	100%	No	No	No	No	No
rs67376798 + rs56038477	1	Cape	100%	Yes	No	No	Yes	No

5-FU: 5-fluorouracil; Cape: capecitabine; Hem: haematology toxicity; *Dose had to be reduced due to toxicity; ¥ Death related to treatment

An important strength of our work is that it is multicentre study, with the participation of several hospitals and a significant sample size.

All things considered, our results support the clinical relevance of performing DPYD genotyping in all patients who are going to be treated with fluoropyrimidines, mainly due to their association with the appearance of severe toxicity, a fact that potentially affects patients' quality of life.

CONCLUSIONS

In conclusion, this study shows a prevalence of carriers of DPYD gene variants in our population similar to that estimated in the Caucasian population. In addition, the clinical relevance of the presence of these genetic variants with the appearance of serious and potentially lethal toxicity is confirmed. We believe that the implementation of genotyping shows the benefit of using pharmacogenetics in multidisciplinary teams to improve pa-tient care through precision medicine.

Funding: This research received no external funding

Institutional Review Board Statement: The study was authorised by the regional Research Ethics Committee (IB 4905/2 2 PI) in July 2022.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the variables were recorded in a coded database and data were collected up to April 2022.

Data Availability Statement: the results are not public but the main author can be contacted.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2001;19(8):2282–92.
2. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FLG, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):135–42.
3. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol. 2001;19(21):4097–106.
4. Mikhail SE, Sun JF, Marshall JL. Safety of capecitabine: a review. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(5):831–41.
5. Piedbois P. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prog-nostic factors. J Clin Oncol. 1998;16(11):3537–41.

6. Berg D. Managing the side effects of chemotherapy for colorectal cancer. Semin Oncol. 1998;25(5 Suppl 11):53–9.
7. Lapinsky E, Man LC, MacKenzie AR. Health-related quality of life in older adults with colorectal cancer. Curr Oncol Rep. 2019;21(9):81.
8. Mattison LK, Fourie J, Desmond RA. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in Afri-can-Americans compared with Caucasians. Clin Cancer Res. 2006;12(18):5491–5.
9. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. Adv Enzyme Regul. 2001;41(1):151–7.
10. Gardiner SJ, Begg EJ, Robinson BA. The effect of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency on outcomes with fluorouracil. Adverse Drug React Toxicol Rev. 2002;21(1–2):1–16.
11. Van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetekouw L, Van Lenthe H, De Abreu RA, et al. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. Clin Cancer Res. 2000;6(12):4705–12.
12. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. En: Ministerio de Sanidad.
13. Henricks LM, Lunenburg CATC, Meulendijks D, Gelderblom H, Cats A, Swen JJ, et al. Translating DPYD genotype into DPD phenotype: using the DPYD gene activity score. Pharmacogenomics. 2015;16(11):1277–86.
14. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH. DPYD genotypeguided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. Ann Oncol. 2017;28(12):2915–22.
15. Jolivet C, Nassabein R, Soulières D, Weng X, Amireault C, Ayoub J-P, et al. Implementing DPYD*2A genotyping in clinical practice: The Quebec, Canada, experience. Oncologist. 2021;26(4):e597–602.
16. Riera P, Riba M, Bernal S, Virgili AC, Páez D, Moreno ME. Frequency and clinical relevance of DPYD genetic variants in gastrointestinal cancer patients. Farm Hosp. 2021;45(7):5–10.
17. Miarons M, Manzaneque Gordón A, Riera P, Gutiérrez Nicolás F, RedDPYD Research Group with the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Allelic frequency of DPYD genetic variants in patients with cancer in Spain: The PhotoDPYD study. Oncologist. 2023;28(5):e304–8
18. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol. 2018;19(11):1459–67.
19. Reizine N, Vokes EE, Liu P. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragma-tic, randomized clinical trial. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1–16.
20. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ. Pharma-cogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. Cancer Drug Resist. 2019;2(1):53–68.
21. Wigle TJ, Povitz BL, Medwid S, Teft WA, Legan RM, Lenehan J, et al. Impact of pretreatment dihydropyrimidine dehydrogenase genotype-guided fluoropyrimidine dosing on chemotherapy associated adverse events. Clin Transl Sci. 2021;14(4):1338–48.
22. Lunenburg CATC, Henricks LM, Dreussi E, Peters FP, Fiocco M, Meulendijks D, et al. Standard fluoropyrimidine dosages in chemoradiation therapy result in an increased risk of severe toxicity in DPYD variant allele carriers. Eur J Cancer. 2018;104:210–8.

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

Comparative efficacy of abrocitinib, baricitinib and upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis.

Claramunt García R[1], Muñoz Cid CL[2], Sánchez Ruiz A[3].
1. Hospital Pharmacy Specialist. Pharmacy Department. Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Spain.
2. Hospital Pharmacy Specialist. Pharmacy Department. Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, Spain.
3. Hospital Pharmacy Specialist. Pharmacy Department. Hospital Universitario de Jaén, Spain.

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

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400003

SUMMARY:
Purpose: To establish, through an indirect comparison (IC) against placebo, whether abrocitinib, baricitinib and upadacitinib can be considered equivalent alternatives in efficacy for the treatment of atopic dermatitis.
Methods: A Pubmed search was performed for pivotal clinical trials (CTs) of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for atopic dermatitis, as monotherapy (MT) and in combination with topical corticosteroids (TC). The main variable for comparison was EASI75 (Eczema Area and Severity Index) at week 16 after start of treatment. Relative risk (RR) compared to placebo was calculated. Finally, an IC of these drugs was performed using the Bucher method (ITC calculator, Indirect Treatment Comparisons, of the Canadian Agency for Health Technology Assessment). Results were analyzed, seeing if there were statistically significant differences between these three drugs.
Results: Eight CT were found: two of abrocitinib (1 TC and 1 MT), three of baricitinib (1 TC and 2 MT) and three of upadacitinib (1 TC and 2 MT). All of them versus placebo as common comparator. None of the IC showed statistically significant differences, except in the comparison of baricitinib 2mg versus upadacitinib 15mg, and in baricitinb 4mg versus upadacitinib 30mg, in all cases in favor of upadacitinib.
Conclusion: Given that no statistically significant differences have been established between the different drugs in terms of efficacy, and in those in which it has 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: **abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, atopic dermatitis, efficacy.**

Eficacia comparativa entre abrocitinib, baricitinib y upadacitinib en el tratamiento de la dermatitis atópica

RESUMEN:
Objetivo: Establecer, mediante una comparación indirecta (CI) frente a placebo, si abrocitinib, baricitinib y upadacitinib pueden considerarse alternativas equivalentes en eficacia para el tratamiento de la dermatitis atópica.
Métodos: Se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos pivotales (EC) de abrocitinib, baricitinib y upadacitinib para la dermatitis atópica, como monoterapia (MT) y en combinación con corticosteroides tópicos (CT). La variable principal de comparación fue el EASI75 (Eczema Area and Severity Index) en la semana 16 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.
Resultado: Se encontraron ocho EC: dos de abrocitinib (1 CT y 1 MT), tres de baricitinib (1 CT y 2 MT) y tres de upadacitinib (1 CT y 2 MT). Todos ellos frente a placebo como comparador común. Ninguno de las CI mostró diferencias estadísticamente significativas, excepto en la comparación de baricitinib 2mg vs upadacitinib 15mg, y en baricitinb 4mg vs upadacitinib 30mg, a favor de upadacitinib.
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: **abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, dermatitis atópica, eficacia.**

Raquel Claramunt García · Hospital Virgen de Altagracia de Manzanares, Avda Don Emiliano García Roldán s/n C.P.13200, Manzanares, Ciudad Real, España
raquel_kudt93@hotmail.com

INTRODUCTION

Atopic dermatitis is an inflammatory skin disease, which usually presents with sensitive and dry skin, localized or disseminated eczematous lesions, generally accompanied by a strong itching sensation.[1]

The scarce information on the incidence and prevalence of this pathology could be due to the wide interindividual variability, the different definitions of the disease, the diagnostic criteria and the lack of a universally accepted index for classifying the severity of the disease, among others[2]. Atopic dermatitis is more common in children than in adults, and in overcrowded urban areas[3]. Regarding adults, a study published in 2018[4] reported a prevalence of atopic dermatitis in adults in the EU of 4.4 % (95 % CI: 4.2-4.6).

Optimal treatment of atopic dermatitis requires an approach that addresses different aspects, such as elimination of factors that trigger disease flares (heat, low humidity, anxiety, stress, skin infections, contact with allergens), restoration of skin barrier function and skin hydration, patient education and pharmacological treatment[5]. Measures such as moisturizing the skin well, the use of topical treatments, phototherapy and oral antihistamines are usually sufficient to control mild disease[6].

From the results obtained from different investigations over the years, it has been evidenced that the Janus kinase (JAK)/Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) pathway is one of the essential signaling pathways in various inflammatory diseases, such as atopic dermatitis. In addition, some interleukins such as IL-4, IL-13 and IL-31 have been found to be major contributors to the chronic pruritus of this disease, and these are transmitted through the JAK-STAT pathway. Therefore, it appears that JAK inhibitors could be promising candidates for the treatment of severe atopic dermatitis[7].

Several JAK inhibitor drugs have been approved in recent years for the treatment of severe atopic dermatitis, including baricitinib, upadacitinib and abrocitinib. However, clinical trials comparing all these alternatives with each other are not available to date. Therefore, the aim of this study is to establish, through an indirect comparison (IC) versus placebo, whether abrocitinib, baricitinib and upadacitinib can be considered equivalent alternatives in efficacy for the treatment of atopic dermatitis, when used both in monotherapy (MT) and concomitantly with topical corticosteroids (TC).

METHODS

A Pubmed search was conducted for pivotal clinical trials (CTs) of abrocitinib (200mg/24h, 100mg/24h), baricitinib (2mg/24h, 4mg/24h) and upadacitinib (15mg/24h, 30mg/24h) for atopic dermatitis, both in monotherapy and in combination with topical corticosteroids. The keywords used were: atopic dermatitis, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib. The main characteristics of each trial were collected (randomization, arms of each trial, diagnosis, number of patients, mean age, EASI (Eczema Area and Severity Index) prior to treatment initiation) and assessed for important differences between them.

Table 1. Main characteristics of pivotal clinical trials of JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in combination with topical corticosteroids.

DRUG	ABROCITINIB	BARICITINIB	UPADACITINIB
Clinical Trial	Jade Compare[8]	Breeze-AD7[10]	AD UP[12]
Characteristics	Multicentre	Multicentre	Multicentre
	Randomised	Randomised	Randomised
	Double-blind	Double-blind	Double-blind
	Phase 3	Phase 3	Phase 3
Randomisation	2:2:2:1	1:1:1	1:1:1
Study gropus – no. patients	A100mg-226 A200mg-238 Placebo-131 Dupilumab-24	B2mg-109 B4mg-111 Placebo-109	U15mg-281 U30mg-285 Placebo-281
Diagnosis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis
Total no. of patients	838	329	847
Age - mean±SD	37.7±14.7	33.8±12.4	34.1 (12-75)*
EASI at baseline- mean±SD	30.9±12.8	29.6±12.3	29.7±15.1
Measured Variable	EASI 75 at week 12	EASI 75 at week 16	EASI 75 at week 16
Results obtained:	A 100mg 138/235 (58.7)	B2mg 47/109 (43)	U15mg 194/300 (65)
EASI75 no./total no. (%)[$]	A 200Mmg154/219 (70.3)	B4mg 53/111 (48)	U30mg 229/297 (77)
	Dupilumab 140/241 (58.1)	Placebo 2/1095 (23)	Placebo 80/304 (26)
	Placebo 35/129 (27.1)		

*Clinical trial does not provide data on standard deviation (SD), but rather a range of minimum and maximum values.

[$]Results obtained at week 16 after initiation of treatment, except in the Jade Mono-1 CT where results were measured at week 12.

A100mg: abrocitinib 100mg; A200mg: abrocitinib 200mg; B2mg: baricitinib 2mg; B4mg: baricitinib 4mg; EASI75: Eczema Area and Severity Index; EASI75 no./total no.: number of patients with EASI75/total number of patients; U15mg: upadacitinib 15mg; U30mg: upadacitinib 30mg.

The EASI75 results at week 16 after treatment initiation were used as the primary endpoint for comparison. With the EASI75 results (in %), the relative risk (RR) with respect to placebo was calculated. Finally, with these values, an IC of these drugs was performed using the Bucher method (ITC calculator, Indirect Treatment Comparisons, of the Canadian Agency for Health Technology Assessment). The lower doses of the 3 drugs (abrocitinib 100mg, baricitinib 2mg, upadacitinib 15mg) and the higher doses (abrocitinib 200mg, baricitinib 4mg, upadacitinib 30mg) were compared with each other, both in monotherapy and in combination with topical corticosteroids. The results were analyzed to see if there were statistically significant differences between these three drugs.

RESULTS

Eight CTs were found: 2 of abrocitinib[8,9] (1 with TC and 1 in MT), 3 of baricitinib[10,11] (1 with TC and 2 in MT) and 3 of upadacitinib[12,13] (1 with TC and 2 in MT). All of them versus placebo as a common comparator. The main characteristics of all the CEs are summarized in Table 1 (with TC) and Table 2 (in MT).

Regarding CTs in combination with TC, all studies presented a similar methodology (design, characteristics of the study population, inclusion criteria, primary endpoint). However, the pivotal trial of upadacitinib included patients younger than 18 years of age (corresponding to 12% of the total), unlike the other CTs only included population of legal age. In addition, the sample size differs between CTs (the sample size of the upadacitinib CT is approximately three times larger than that of baricitinib, while that of abrocitinib is in an intermediate position between the other two).

As for the CTs in MT, they also presented similar methodology. However, the abrocitinib CT was the only one not to include patients under 18 years of age (13.5% of patients in the upadacitinib CT and 22% in the baricitinib CT). Regarding the use of TC in these CTs, the abrocitinib CT specifies that no rescue medication or topical corticosteroids were allowed and that those who used them were excluded. The baricitinib CT performs a separate analysis of the patients who did not require rescue with TC, which are shown in Table 1, and which were used to calculate the RR and, therefore, the IC. The CT for upadacitinib points out that patients who used TC were considered non-responders.

Table 2. Main characteristics of pivotal clinical trials of JAK inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in monotherapy.

DRUG	ABROCITINIB	BARICITINIB		UPADACITINIB	
Clinical Trial	Jade Mono-1[9]	BREEZE AD1[11]	BREEZE AD2[11]	MEASURE UP1[13]	MEASURE UP2[13]
Characteristics	Multicentre	Multicentre	Multicentre	Multicentre	Multicentre
	Randomised	Randomised	Randomised	Randomised	Randomised
	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind
	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3	Phase 3
Randomisation	2:2:1	1:1:1:2	1:1:1:2	1:1:1	1:1:1
Study gropus – no. patients	A100mg-156 A200mg-154 Placebo- 77	B1mg-127 B2mg-123 B4mg-125 Placebo-249	B1mg-125 B2mg-123 B4mg-123 Placebo-244	U15mg-281 U30mg-281 Placebo-285	U15mg-278 U30mg-276 Placebo-282
Diagnosis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis	Moderate/severe atopic dermatitis
Total no. of patients	385	624	615	847	836
Age - mean±SD	32.5±16.0	35.8±12.9	34.5±12.6	34 (12-75)*	34 (12-75)*
EASI at baseline-mean±SD	30.2±13.4	31.0±12.3	33.5±13.6	29.5±12.2	29.1±12.0
Measured Variable	EASI 75 at week 12	EASI 75 at week 16	EASI 75 at week 16	EASI 75 at week 16	EASI 75 at week 16
Results obtained: EASI75 no./total no. (%)[§]	A 100mg 62/156 (40)	B1mg 22/127 (17.3)	B1mg 16/125 (12.8)	U15mg 196/281 (69.6)	U15mg 166/276 (60.1)
	A 200mg 96/153 (63)	B2mg 23/123 (18.7)	B2mg 22/123 (17.9)	U30mg 227/285 (79.7)	U30mg 206/282 (72.9)
	Placebo 9/76 (12)	B4mg 31/125 (24.8)	B4mg 26/123 (21.1)	Placebo 46/281 (16.3)	Placebo 37/278 (13.3)
		Placebo 22/249 (8.8)	Placebo 15/244 (6.1)		

* CT does not provide standar desviation (SD) data, but only a range of minimum and maximum values.

[§]Results obtained at week 16 after initiation of treatment, except in the Jade Mono-1 CT where results were measured at week 12.

A100mg: abrocitinib 100mg; A200mg: abrocitinib 200mg; B1mg: baricitinib 1mg; B2mg: baricitinib 2mg; B4mg: baricitinib 4mg; EASI75: Eczema Area and Severity Index; EASI75 no./total no.: number of patients with EASI70/total number of patients; U15mg: upadacitinib 15mg; U30mg: upadacitinib 30mg.

Table 3. Relative risk calculated versus placebo, in combined therapy with topical corticosteroids and in monotherapy.

Topical corticosteroid therapy		Monotherapy	
RR (IC95%)		RR (IC95%)	
A100mg vs P	1.97 (1.48-2.61)	A100mg vs P	3.36 (1.76-6.38)
A200mgvsP	2.32 (1.76-3.06)	A200mg vs P	5.30 (2.83-9.90)
		B2mg-AD1 vs P	2.12 (1.23-3.64)
B2mg vs P	1.88 (1.25-2.82)	B2mg-AD2 vs P	2.91 (1.57-5.42)
		B4mg-AD1 vs P	2.81 (1.70-4.64)
B4mg vs P	2.08 (1.40-3.09)	B4mg-AD2 vs P	3.44 (1.89-6.25)
		U15mg-UP1 vs P	4.26 (3.24-5.61)
U15mg vs P	2.46 (2.00-3.02)	U15mg-UP2 vs P	4.52 (3.3-6.19)
		U30mg-UP1 vs P	4.87 (3.71-6,38)
U30mg vs P	2.93 (2.40-3.57)	U30mg-UP2 vs P	5,49 (4,03-7,47)

A100mg: abrocitinib 100mg; A200mg: abrocitinib 200mg; B2mg: baricitinib 2mg; B2mg-AD1: baricitinib 2mg from BREEZE AD1 clinical trial; B2mg-AD2: baricitinib 2mg from BREEZE AD2 clinical trial; B4mg: baricitinib 4mg; B4mg-AD1: baricitinib 4mg from BREEZE AD1 clinical trial; B4mg-AD2: baricitinib 4mg from clinical trial BREEZE AD2; 95% CI95%: 95% confidence interval; P: placebo; RR: Relative Risk; U15mg: upadacitinib 15mg; U15mg-UP1: upadacitinib 15mg from clinical trial MEASURE UP1; PU15mg-UP2: upadacitinib 15mg from clinical trial MEASURE UP2;U30mg: upadacitinib 30mg. U30mg-UP1: upadacitinib 30mg from the MEASURE UP1 clinical trial; U30mg-UP2: upadacitinib 30mg from the MEASURE UP2 clinical trial.

Table 4. Indirect comparisons (in OR) of JAK inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in combination with topical corticosteroids and in monotherapy

	Topical corticosteroid therapy		Monotherapy					
Drugs	OR (IC95%)	p	Drugs	OR (IC95%)	p	Drugs	OR (IC95%)	p
A100mg vs B2mg	0.95 (0.58-1.57)	0.850	A100mg vs B2mg-AD1	0.63 (0.27-1.46)	0.284	A200mg vs B4mg-AD1	0.53 (0.24-1.18)	0.121
			A100mg vs B2mg-AD2	0.87 (0.35-2.12)	0.753	A200mg vs B4mg-AD2	0.65 (0.27-1.54)	0.328
A100mg vs U15mg	1.25 (0.88-1.77)	0.210	A100mg vs U15mg-UP1	1.27 (0.63-2.55)	0.506	A200mg vs U30mg-UP1	0.92 (0.46-1.82)	0.808
			A100mg vs U15mg-UP2	1.35 (0.66-2.75)	0.417	A200mg vs U30mg-UP2	1.04 (0.52-2.08)	0.921
B2mg vs U15mg	1.31 (0.83-2.06)	0.240	B2mg-AD1 vs U15mg-UP1	2.01 (1.09-3.69)	0.025	B4mg-AD1 vs U30mg-UP1	1.73 (0.98-3.07)	0.059
A200mg vs B4mg	0.90 (0.55-1.46)	0.650	B2mg-AD1 vs U15mg-UP2	2.13 (1.14-3.99)	0.018	B4mg-AD1 vs U30mg-UP2	1.95 (1.08-3.52)	0.026
A200mg vs U30mg	1.26 (0.9-1.78)	0.179	B2mg-AD2 vs U15mg-UP1	1.46 (0.74-2.88)	0.270	B4mg-AD2 vs U30mg-UP1	1.42 (0.73-2.73)	0.299
B4mg vs U30mg	1.41 (0.9-2.19)	0.129	B2mg-AD2 vs U15mg-UP2	1.55 (0.78-3.11)	0.214	B4mg-AD2 vs U30mg-UP2	1.60 (0.81-3.13)	0.173

A100mg: abrocitinib 100mg; A200mg: abrocitinib 200mg; B2mg: baricitinib 2mg; B2mg-AD1: baricitinib 2mg from BREEZE AD1 clinical trial; B2mg-AD2: baricitinib 2mg from BREEZE AD2 clinical trial; B4mg: baricitinib 4mg; B4mg-AD1: baricitinib 4mg from BREEZE AD1 clinical trial; B4mg-AD2: baricitinib 4mg from clinical trial BREEZE AD2; 95% CI95%: 95% confidence interval; OR: Odds Ratio; U15mg: upadacitinib 15mg; U15mg-UP1: upadacitinib 15mg from clinical trial MEASURE UP1;U15mg-UP2: upadacitinib 15mg from clinical trial MEASURE UP2;U30mg: upadacitinib 30mg. U30mg-UP1: upadacitinib 30mg from the MEASURE UP1 clinical trial;U30mg-UP2: upadacitinib 30mg from the MEASURE UP2 clinical trial.

In both situations (MT and TC), in the abrocitinib CTs the EASI75 is measured at 12 weeks from the start of treatment, while in the others at week 16.

Once the limitations for both scenarios had been analyzed, they were accepted for IC and the RR was calculated with respect to placebo for each drug in the 8 CTs, the results of which are summarized in Table 3. The data for baricitinib 1mg were excluded from the analysis because this presentation is not commercialized in Spain, as were those for dupilumab in the Jade Compare trial because it is not a JAK inhibitor. With these RR values, and after applying the Butcher method, the Odds Ratio (OR) values were obtained, which are summarized in Table 4.

None of the results of the indirect comparisons showed statistically significant differences, except in the comparison of baricitinib 2mg (CT BREEZE AD1) versus upadacitinib 15mg (CT MEASURE UP1 AND UP2), and baricitinb 4mg (CT BREEZE AD 1) versus upadacitinib 30mg (CT MEASURE UP2), in all three cases in favor of upadacitinib.

CONCLUSIONS

According to the results obtained in combination therapy with TC, given that no statistically significant differences have been established between the different drugs in terms of efficacy, the choice of one or the other for the treatment of atopic dermatitis should be based on safety and efficiency criteria.

Regarding the results obtained in the ICs of the CTs in MT, it could be that baricitinib had a more modest benefit than upadacitinib. However, of the 8 CTs performed between these two drugs, only 3 showed a statistically significant difference, and therefore it would also be necessary to assess whether this difference is clinically relevant. This, together with the limitations described with respect to the differences between the pivotal CTs, means that these results should be taken with caution and the drug should be individually adapted to each patient according to the interaction profile, adverse effects and cost.

For all these reasons, it would be of particular interest to have a direct comparison of these drugs to confirm equivalence.

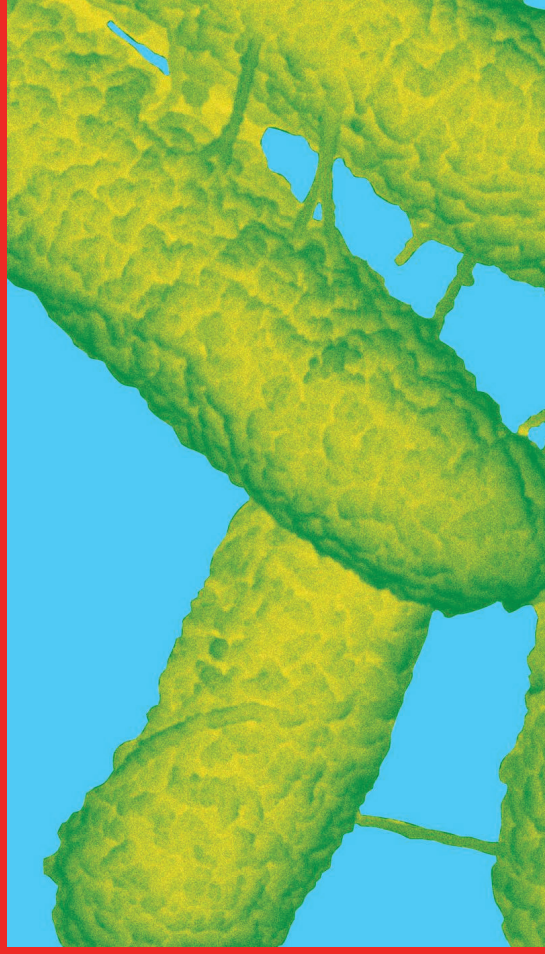
The authors declare no conflict of interest

BIBLIOGRAPHY

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Nature. Jan 22. Vol 21; 21-40.
2. Raimondo A, Lembo S. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes. Pract Concept. 2021;11(4):e2021146. DOI: https://doi.org/10.5826/dpc.1104a146
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66(1):8–16. DOI: 10.1159/000370220. PMID: 25925336
4. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. Allergy. 2018;73(6):1284-1293. DOI: 10.1111/all.13401. PMID: 29319189.
5. Tollefson MM, Bruckner AL; Section On Dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. Pediatrics. 2014 Dec;134(6):e1735-44. doi: 10.1542/peds.2014-2812. PMID: 25422009.
6. Ng SY, Begum S, Chong SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? Pediatr Dermatol. 2016 Mar-Apr;33(2):160-4. doi: 10.1111/pde.12758. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26856694.
7. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. Allergol Int. 2022 Jan;71(1):40-46. doi: 10.1016/j.alit.2021.10.004. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34815171.
8. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et. al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. doi: 10.1056/NEJMoa2019380. PMID: 33761207.
9. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et. al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7. PMID: 32711801.
10. Reich K, Kabashima K, Peris K, et. al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1333-1343. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3260.
11. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et. al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020 Aug;183(2):242-255. doi: 10.1111/bjd.18898.
12. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et. al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4.
13. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et. al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.

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

Liderando el rumbo de la medicina



EM-151498 · Marzo 2024 · Janssen-Cilag, S.A.

Johnson&Johnson

Pharmacoeconomic burden of haemophilia in Madrid, Spain: 10-year overview

Luque Calvo C[1], Romero Garrido JA[2,3], Benedí González J[3]
1. Complutense University of Madrid, Spain.
2. Department of Pharmacy. University Hospital La Paz, Madrid, Spain.
3. Department of Pharmacology (Pharmacognosy and Experimental Pharmacology), Complutense University of Madrid, Spain (UCM).

Fecha de recepción: 17/03/2023 - Fecha de aceptación: 18/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400004

ABSTRACT:
Introduction: The aim of this study is to assess the economic burden of clotting factors for haemophilia therapy in Madrid, Spain.
Materials and Methods: The epidemiology included was based on the consumption of the clotting factors, exclusively used in haemophilic patients, and the costs of these, excluding indirect costs derived from the disease, from a hospital of reference in Madrid, and distributed by age, diagnosis, type of treatment (on demand or prophylactic) and the presence of bypass agents on their treatment.
Results and discussion: A total of 701 patients were included in the retrospective study during from 2011 until 2020. Consumption and costs were higher in patients with haemophilia A, and for the subgroups studied, those patients with high severity and presence of bypassing agents, the amount of coagulation factor (measured in International Units) and costs (in euros), were the ones with higher weight. When comparing the consumption of Madrid's population with other European or American patients, data is found out to be similar.
Conclusion: The conclusion after this observational study is that patients with haemophilia have a great impact on the health expense in the Community of Madrid, given the fact that only direct costs have been considered, being more acute as results show, in haemophila A, younger patients, severe disease and presence of inhibitors.

Keywords: **haemophilia, coagulation factors, consumption, costs, burden, Spain.**

Impacto farmacoeconómico de la hemofilia en Madrid, España: análisis de 10 años.

RESUMEN:
Introducción: El objetivo de este estudio es evaluar la carga económica de factores de coagulación para la terapia de la hemofilia en Madrid, España.
Materiales y métodos: La epidemiología incluida se basó en el consumo de los factores de coagulación, uso exclusivo en pacientes hemofílicos, y los costes de los mismos excluyendo los costes indirectos derivados de la enfermedad, de un hospital de referencia de Madrid, y distribuidos por edad, diagnóstico, tipo de tratamiento (a demanda o profiláctico) y presencia de anticuerpos inhibidores en su tratamiento.
Resultados y discusión: Un total de 701 pacientes fueron incluidos en el estudio retrospectivo desde 2011 hasta 2020. El consumo y los costes fueron mayores en los pacientes con hemofilia A, y para los subgrupos estudiados, aquellos pacientes con alta gravedad y presencia de agentes bypass, la cantidad de factor de coagulación (medida en Unidades Internacionales) y los costes (en euros), fueron los de mayor peso. Al comparar el consumo de la población madrileña con otros pacientes europeos o americanos, se observa que los resultados son similares.
Conclusiones: La conclusión tras este estudio observacional es que los pacientes con hemofilia tienen un gran impacto en el gasto sanitario de la Comunidad de Madrid, dado que sólo se han considerado los costes directos, siendo mayores, en hemofilia A, pacientes más jóvenes, enfermedad grave y presencia de inhibidores.

Palabras clave: **hemofilia, factores de coagulación, consumo, costes, carga, España.**

Mail: carolinaclc6@gmail.com

INTRODUCTION

Haemophilia is a clinically relevant rare disease that can be classified in two types: haemophilia A (HA), which results from the deficiency or dysfunction of coagulation factor VIII (FVIII), and haemophilia B (HB), deficiency or dysfunction of factor IX (FIX). Both haemophilia A and B are due to mutations in genes located on chromosome X. Because of this, it largely affects males. The symptoms are bleeding-related symptoms, roughly proportional to the degree of factor deficiency in plasma. Factor IX is a vitamin K– dependent enzyme that is essential for normal thrombin generation [1–3].

The incidence of haemophilia A is approximately 1 in 5.000 new-borns (males) or 1 in 10.000 births. The prevalence of the disease varies according to country reports with a range of 5.4-14.5 cases per 100.000 males. In Spain, in 2010, the total number of patients with haemophilia A was 2,595[4].

The worldwide prevalence of haemophilia B according to the World Federation of Haemophilia (WFH) data is approximately 28.430 cases, i.e., 0.04 cases per 10.000 population. The prevalence in Spain is estimated to be around 319 persons, representing 13.3% of haemophilia patients.

The ratio in Spain for haemophilia A and B is about 6,5:1[5]

There are different degrees of haemophilia depending on the residual factor level in the blood:

- mild haemophilia: the residual factor rate exceeds 5%
- moderate haemophilia: the residual factor rate is between 1 and 5%, and
- severe haemophilia: the rate is less than 1%[6].

Bleeding is the main and best-known symptom of haemophilia and can occur anywhere in the body, with the severity depending on the location and degree of haemophilia. The signs of haemophilia A and B are the same[7].

The treatments used are replacement of the factors that the patient lacks. Medicines containing these proteins are known as blood-derived medicines. Depending on the origin of the protein, they can be plasmatic or recombinant. Plasma medicines are obtained from donor plasma by plasma fractionation, and recombinant medicines are obtained by genetic engineering.

To achieve adequate peak and trough levels, with the administration of replacement therapy using plasma or recombinant factors as haemorrhage prophylaxis, infusions 3-4 times a week are required in severe haemophilia A and twice a week in haemophilia B[8]. The explanation to this is that the elimination half-life (t1/2) of most FVIII concentrates ranges from 12 to 20 hours and they are administered intravenously 2 to 4 times a week, which affects the quality of life of patients and represents a major problem for adherence to treatment[9].

The different approaches to the treatment of these patients are either prophylactic or on-demand: administration of the drug continuously or only when bleeding must be stopped at a certain point in time because a haemorrhage has occurred, respectively. To this, we must add the Immune tolerance induction (ITI) therapy to those patients that need it[10]

The doses of each product for a treatment will depend on the weight of the patient and the severity of the haemophilia, and are calculated as follows, measured in International Units (IU)[11]:

IU required = body weight (kg) x desired increase in factor VIII (% or IU/dl) x0.5

IU required = body weight (kg) x target increase in factor IX (% or IU/dl)

The major complication with these drugs that can occur in patients is the development of antibodies (inhibitors) to the administered factors VIII or IX. This antibody acts by neutralising the administered factor[7,12].

Inhibitors (mainly IgG) act directly against the absent factor. The development of inhibitors is more frequent in cases with haemophilia A than in those with haemophilia B. The inhibitors are more likely to develop in cases with severe disease[13,14] , astreatment options are limited and mortality is increased. Emicizumab, a bispecific antibody to Factors IXa and X that carries out the function of Factor VIII (FVIII). ITI therapy or bypass is a method of treating patients who develop inhibitors that typically involves administering infusions of large doses of clotting factor concentrates to a patient daily for many weeks or months. The goal of ITI therapy is to stop the inhibitor reaction from occurring in the blood and to condition the body to accept clotting factor concentrate treatments[15].

The treatment of haemophilia involves a huge economic cost for health systems. This expense is due to the elevated price of the coagulation factor concentrates that patients need throughout their lives to avoid and/or minimize the complications of the haemorrhages. Therefore, it is extremely important to know the cost of haemophilia treatment, and above all to know if there are ways to reduce this cost without detriment to the quality of treatment[16].

The present study aims to estimate the economic burden for the national health system based on the consumption of haemophilic treatments in patients with HA and HB in a first level hospital in the community of Madrid from 2011 to 2020.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive and comparative analysis of the consumption and cost of haemophilia treatments in the reference hospital of the Community of Madrid during the years 2011 to 2020, the Hospital Universitario de La Paz, has been carried out. The costs that have been included are only factor consumption and other costs have not been taken into consideration (for example: admissions to hospital, absences for work and leave-pays, etc). The data obtained belong to the consumption of each patient treated in the hospital pharmacy. The source of data used was the Dispensing System of the pharmacy of the Hospital Universitario de La Paz in Madrid. The following variables were obtained from this database: number of patients anonymised by history number, age, sex, place of birth, diagnosis (haemophilia A or B), development of inhibitors, type of treatment by national code and trade name, as well as the number of international units (IU) consumed and total expenses.

For this study, patients were stratified by sex, although females were not under the scope of the study, age range (from 0 to 50 every 5 years, 51 to 75 and >75), type of diagnosis (haemophilia A or B), degree of severity and bypass agent use (treatment with Feiba® and/or Novoseven® was analysed).

Data extraction from computerized records was anonymized and did not include variables that could identify patients, as the study focus only on consumption and costs, so the study respects the confidentiality of the data.

The costs were calculated based on the number of IU consumed by patients from the hospital pharmacy, not considering the returns of units not consumed, to have a true representation of the consumption of packages and their cost to the Health System of Madrid. These costs are reflected in net price (€).

EPIDEMIOLOGY OF PATIENTS

The patients included in the study were those treated at the Hospital Universitario de La Paz, diagnosed of haemophilia A or B, excluding those with Von Willebrand disease and deficiencies of a specific factor. Of the total number of patients included, 701 patients, 85% had haemophilia A and 15% haemophilia B. Of these, 68% and 71% patients respectively had severe haemophilia, 22% and 12% respectively moderate haemophilia, and 11% and 18% respectively mild haemophilia. Patients presenting inhibitors were 1% and 8% respectively (haemophilia A and haemophilia B). Of the total number of patients only males have been included in the study. The median age of all patients was 32.6 with a standard deviation of 21.36.

For the severity, use of bypass agents and age, 2020 has been taken as the reference year and results were based on the patients from that year.

RESULTS

The average consumption per patient of clotting factors used in the treatment of haemophilia A and B at La Paz Hospital in Madrid during the years 2011 to 2020 (Figure 1), is estimated to be between 150,000 and 200,000 IU for haemophilia A and between 100,000 and 150,000 IU for haemophilia B.

An average annual consumption over the same period was obtained and classified by haemophilia severity. For haemophilia A (Figure 2), the consumption of clotting factors for severe haemophilia ranges between 170,000 and 210,000 IU per patient per year. For patients with moderate and mild haemophilia A, consumption is estimated to be between 50,000 and 100,000 IU for the former and up to 50,000 IU for the latter. For haemophilia B (Figure 3), factor consumption in patients with severe haemophilia B varies between 130,000-210,000 IU per patient. For moderate and mild haemophilia B, the ranges are between 40,000 and 90,000 IU in moderate and 30,000 to 60,000 IU per patient.

If the average costs on haemophilia A treatment is analysed by age group (Figure 4), it is estimated that patients aged 15-20 years and 21-30 years have the highest cost per patient, around 94,000 euros in the first group and 96,000 euros in the second. The lowest costs are for patients aged 0-5 years and over 75 years, with an approximate cost of €34,000 and €17,000 respectively. For haemophilia B (Figure 4), the highest estimated

Figure 1: Average clotting factor consumption by haemophilia A and haemophilia B in the years 2011-2020.

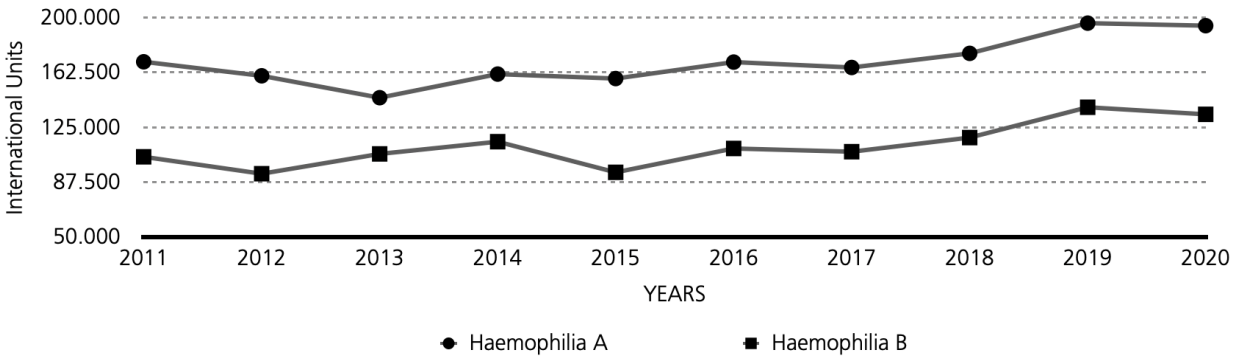


Figure 2: Average UI consumption in haemophilia A by severity in the years 2011-2020 in the population of the Hospital de La Paz in Madrid.

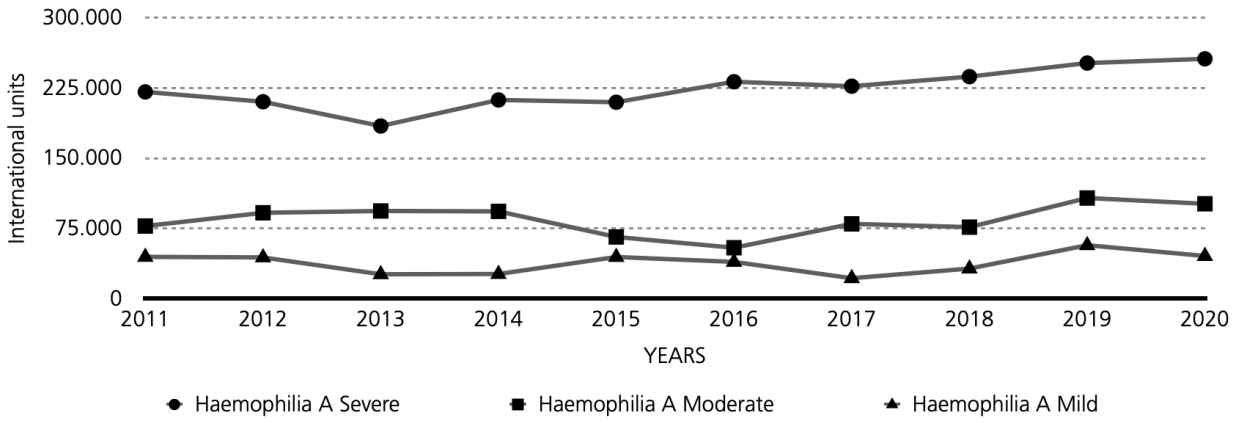


Figure 3: Average UI consumption in haemophilia B by severity in the years 2011-2020 in the population of the Hospital de La Paz in Madrid.

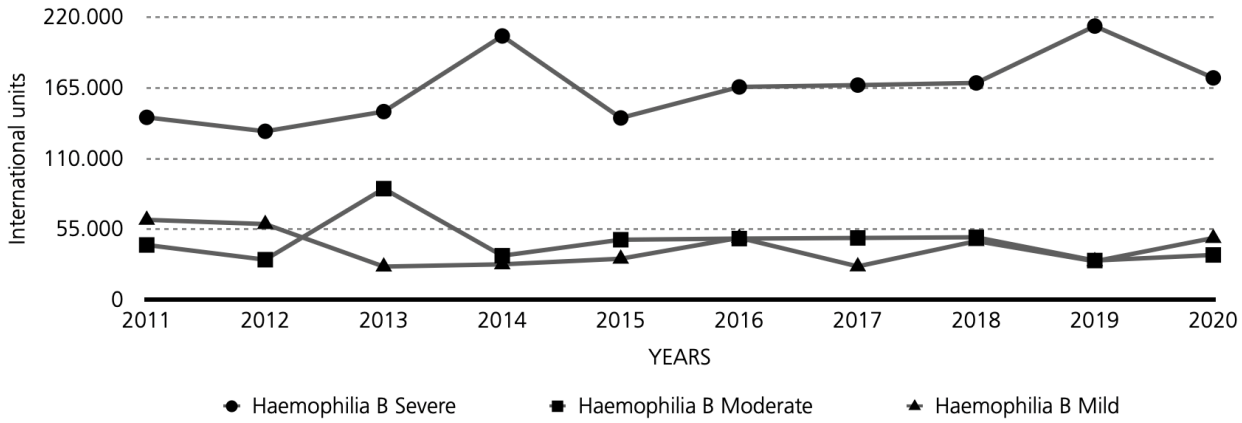


Figure 4: Average clotting factor expenses per patient by age group in haemophilia A and B in the period 2011-2020

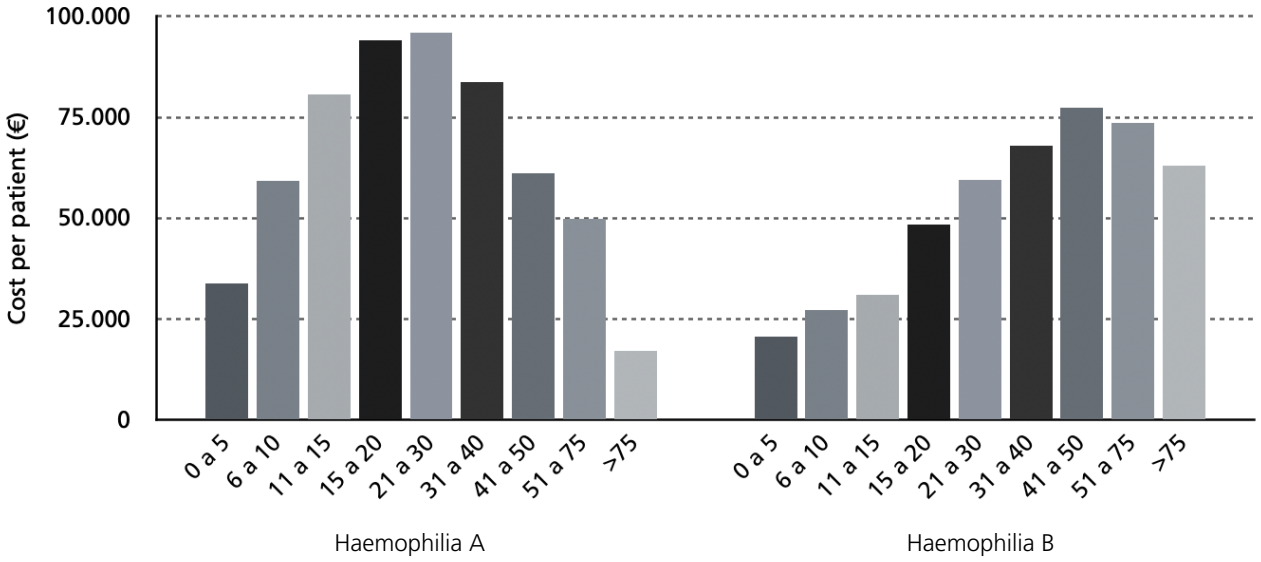
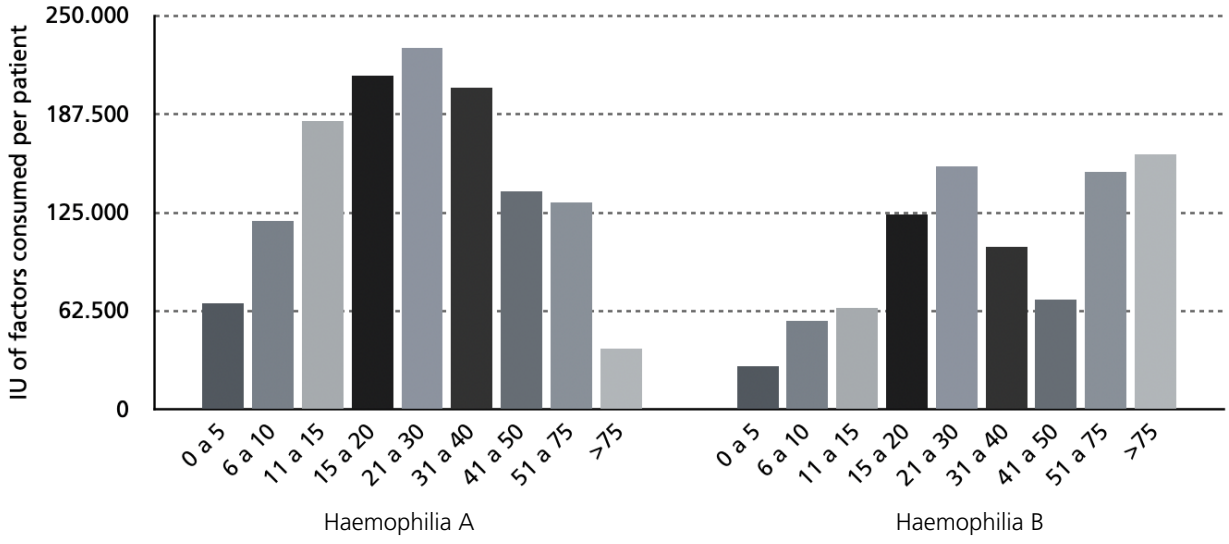


Figure 5: Average clotting factor consumption per patient by age group in haemophilia A and B in the period 2011-2020



cost corresponds to the age groups 21-30 years, 51-75 years and over 75 years, between €65,000 and €75,000 per patient. The age group with the lowest expenditure is estimated to be between 0-5 years of age. Together with costs, the average consumption studied (Figure 5) shows that the age group with higher needs of factor are 15-20, 21-30 and 31-40 in haemophilia A while for haemophilia B it is also 21-30 but followed by 51-75 and with the higher demand, over 75 years old.

In the case of patients who have an inhibitor included on their treatment (Feiba® and/or Novoseven®), meaning patients presenting high titre of inhibitors, compared to those patients who do not (Table 1), the average consumption in the former group for both haemophilia A and B is significantly higher than in patients who do not have these inhibitors included in their treatment**.**

DISCUSSION

The present descriptive observational study analyses the economic impact caused by haemophilia in the treated population of a reference hospital in the Community of Madrid. Few studies have analysed the economic impact of this disease in Spain[16]. Several European and American studies have been able to verify the effect of the pathology, either by treatment or due to the clinical manifestations presented by these patients, as well as the appearance of inhibitors[15,17–19].

Haemophilia A and B and its severity

Haemophilia requires lifelong treatment, consisting not only of treatment of bleeding episodes but also prophylaxis. The prescription and consumption of drugs dedicated to the treatment of patients with both haemophilia and haemophilia B differs, as does the amount of drug to be administered to achieve adequate factor levels in the blood. Depending on the type of haemophilia and the severity of the haemophilia, different drug infusions will be needed. For this, it is important to know the pharmacokinetics of the factor and to focus on a cost-effective strategy[8,20]. Factor replacement products are among the most expensive therapies, with a total annual cost rising to more than $250,000 per adult patient in the United States. The overall cost per patient with haemophilia and complications associated with the development of inhibitors in this country can be as much as $1 million annually[15]. A study based on a nationwide cohort in Finland concluded that patients who received factor replacement therapy had a mean total annual cost of treatment ranged from €2520 to €176,330 for both haemophilia A and B[18]. As per results observed in this study, costs in Spain are like those that were estimated for the US and are also in line with the ones from Finland.

Depending on the severity of the pathology, cost and consumption is associated with bleeding episodes. Patients affected by severe haemophilia A or B present with repeated, spontaneous, and post-traumatic bleeding episodes that seriously interfere with their everyday lives. Recurrent haemarthrosis leads to serious deterioration of joint structures, with a consequent reduction in function and atrophy of the associated skeletal muscles. In the last decade, there has been a continuous improvement in the treatment of patients with haemophilia, thanks to the availability of recombinant concentrates characterised by high efficacy and safety, and to the widespread adoption of prophylaxis as the replacement therapy regimen[21].

Patients with severe haemophilia are at greater risk of haemophilia-related complications, including hemarthrosis, haemophilic arthropathy, and development of inhibitor antibodies. As the largest group of the haemophilia population and consisting of those who need the highest level of service, patients with severe disease account for most of the cost of care[15]. In the study conducted, the percentage of patients with severe haemophilia were 22% and 12% (HA/HB), with moderate haemophilia, and 11% and 18% respectively for mild haemophilia .These data are in line with other studies conducted[22].

Table 1: Average expense of patients with bypassing treatments, together or not with another clotting factor (Feiba and/or Novoseven) vs. patients without these treatments from 2011-2020.

Year vs. use of inhibitor depending on the type of haemophilia	Haemophilia A		haemophilia B	
	Without inhibitor	With inhibitor	Without inhibitor	With inhibitor
2011	76.605	175.891	48.332	883.479
2012	76.429	57.716	44.000	835.281
2013	67.147	65.783	47.889	1.190.220
2014	64.749	199.927	51.488	229.660
2015	59.268	210.149	43.052	379.733
2016	66.343	124.710	44.730	316.438
2017	69.691	115.596	40.133	611.918
2018	73.360	36.073	47.667	-18.499
2019	76.544	73.932	49.407	97.885
2020	76.877	194.330	46.520	280.094

*Negative value for 2018 haemophilia B without inhibitor means that in this case refund of factors have been higher than consumed ones. Refund: when factors are not consumed, and this is given back to the hospital pharmacy.

For haemophilia B, in haemophilic patients, during 2013 it can be seen a significant difference in consumption compared to the previous and upcoming years. Analysing the data, it was seen that during this year, more immunotolerance had been consumed in prophylaxis, meaning that the average of UIs was higher given precautionary measures of prophylaxis. For the second significant difference, in 2019, it was not immunotolerance but higher prophylaxis and UIs on demand were consumed, making the consumption during this year higher than the years before. Additionally for HB, in this case mild and moderate suffering patients, during 2011 mild consumption levels are higher than moderate ones, happening the same during 2012 and 2020, demand and prophylaxis was prescribed at a higher level, for some specific age groups.

Age

Another crucial factor influencing the cost of haemophilia care is age. Some studies show that children with haemophilia use significantly more factors concentrate at a higher cost compared with adult patients. In this study, and in others carried out also in Spain, it is observed that the highest factor cost per treatment is in young adults (from 15 onwards) and adults, and for this study more specifically in the 15-20- and 20-30-years age group[15,23]. This makes sense as prophylaxis treatment during these ages is higher and intensive while in older ages, they have a more specific and personalized treatment based on their daily activity. It has also been reported that incremental recovery rates with factor replacement treatment are lower for patients 15 years or younger than for those who are older than 15 years. When compared to the neighbouring country, Portugal, annual costs per patient estimated to be €56,875 of which €53,948 (94.9%) correspond to direct costs, which are those analysed in the present study, for haemophilia A. Cost estimates by age group consists of €72,287 per paediatric patient and €51,737 per adult, taking as paediatric population patients under 18 years of age[24]. It can be significant the difference between expenses and consumption for haemophilia B. The reason for this is that the age group between 21-30 used more prophylactic treatment than the age groups from 31-40 and 41-50, who have higher expenses as per Figure 4, but when analysing which treatments they received, for age groups from 31-40 and 41-50, inhibitors were highly used. This makes the total expense for those age groups higher at a lower UIs consumption due to the price that these treatments have.

Inhibitors

As cited before and in any economic study conducted on the impact of haemophilia, haemophilia patients who develop inhibitors to the clotting factors administered must be considered. The cost of care for patients with high inhibitor titres is generally higher than for patients without inhibitors. In addition, people with haemophilia who develop an inhibitor are twice as likely to be hospitalised because of a bleeding complication. The management of people who develop inhibitors is complex and is one of the biggest challenges in haemophilia care today. The healthcare costs associated with inhibitors can be staggering due to the cost and the amount of factor product needed to stop bleeding[15,24]. In patients without inhibitors in a Portuguese study, annual cost estimates are 401 euros for mild patients, 5327 euros for moderate patients and 85,805 euros for severe patients. The average annual cost per patient without inhibitors is 39,654 euros and 302,189 euros per patient presenting inhibitors. Approximately 0.3% of haemophilia A expenditure is associated with mild cases without inhibitors (37.5% of all patients), 1.5% with moderate cases without inhibitors (14.2% of all patients), 63.4% with severe cases without inhibitors (41.9% of all patients) and 34.9% with patients with inhibitors (6.5% of all patients). In other studies, conducted in Spain, the average annual cost of a haemophilia A patient with inhibitors in Spain was estimated at €430,227, with the cost of the prophylactic strategy being €636,905 per adult patient and €264,819 per paediatric patient[23] These results are consistent with previous cost burden analyses performed for both haemophilia A and B and with the results obtained in this study[25].

CONCLUSION

Haemophilia is a pathology with a great social and economic-health impact. This is not only due to the high mortality rate but also to the complications caused by the development of inhibitors in these patients. The costs of haemophilia are mainly due to the clinical manifestations of the disease [2,15]. Despite being rare, haemophilia remains one of the most costly and challenging diseases to manage in every country. This study allowed to have a picture of the impact of haemophilia A and B in a 10-year time analysis. It has been seen that age, severity, and presence of inhibitors have a different impact in cost and consumption of factors. Severity and inhibitors are clearly the two factors that have the higher impact for the National Health System, not only for Spain but for the other countries too.

LIMITATIONS

This study has several limitations as only consumption of haemophilic factors, without considering hospitalisations or other resources (caregivers, work-absences or disability), as well as the pharmaceutical costs of a single hospital have been taken into account. Furthermore, it does not consider whether they are due to one-off bleeding episodes, or they reflect ongoing treatment of the population. Despite this, it is estimated that it may reflect the consumption and cost of this pathology and its impact on the Spanish healthcare system. Another limitation is that the study focuses exclusively on patients with haemophilia and does not consider the costs for other coagulation pathologies or the use for other reasons. Moreover, the analysis does not further differentiate between on-demand and prophylaxis treatment, as all of them are included as a bulk.

The authors declare no conflict of interest

Acknowledgements: No financial support has been received for this article.

Data support is to be thanked to our dear co-author Jose Antonio Romero.

BIBLIOGRAPHY

1. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. Haematologica [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 15 de marzo de 2022];105(3):545-53. Disponible en: https://haematologica.org/article/view/9274
2. García-Sacristán A, Domínguez-Pinilla N, Cuesta-Tovar J, García-Palomo M. García-Sacristán, AA, Domínguez-Pinilla, N, Cuesta-Impacto económico de emicizumab en pacientes con hemofilia a con inhibidor en un hospital de tercer nivel. Rev OFIL [Internet]. 16 de agosto de 2021 [citado 3 de septiembre de 2022];31(2):167-71. Disponible en: https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2021000200010
3. Sidonio RF, Malec L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 3 de septiembre de 2022];35(6):1143-55. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858821000873
4. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A [Internet]. 2020 [citado 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-emicizumab-hemlibra-en-hemofilia-a/
5. García-Escribano N. Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. :7.
6. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia [Internet]. enero de 2013 [citado 16 de enero de 2022];19(1):e1-47. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
7. L'hémophilie [Internet]. MHEMO. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/
8. Páramo JA. Treatment of haemophilia: From replacement to gene therapy. Med Clin (Barc). 24 de diciembre de 2021;157(12):583-7.
9. White GC, Kempton CL, Grimsley A, Nielsen B, Roberts HR. Cellular immune responses in hemophilia: why do inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs? J Thromb Haemost JTH. agosto de 2005;3(8):1676-81.
10. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. Turk J Hematol [Internet]. septiembre de 2019 [citado 6 de noviembre de 2022];36(3):141-54. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682782/
11. EMA. Advate [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/advate
12. Teitel JM. Treatment and prevention of bleeding in congenital hemophilia A patients with inhibitors. Transfus Apher Sci [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 3 de septiembre de 2022];57(4):466-71. Disponible en: https://www.trasci.com/article/S1473-0502(18)30300-8/fulltext
13. Langer AL, Etra A, Aledort L. Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A. Expert Opin Drug Saf. diciembre de 2018;17(12):1233-7.
14. Malkan UY, Aksu S. Combination of Novoseven and Feiba in Hemophiliac Patients with Inhibitors. Open Med [Internet]. 24 de diciembre de 2018 [citado 3 de septiembre de 2022];13:618-21. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310920/
15. Dan R. Dalton MS. Hemophilia in the Managed Care Setting. Suppl Featur Publ [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 4 de septiembre de 2022];21(6 Suppl). Disponible en: https://www.ajmc.com/view/ace0024_mar15_hemophilia_dalton
16. Rodriguez-Merchan EC. The cost of hemophilia treatment: the importance of minimizing it without detriment to its quality. Expert Rev Hematol. marzo de 2020;13(3):269-74.
17. Bolous NS, Chen Y, Wang H, Davidoff AM, Devidas M, Jacobs TW, et al. The cost-effectiveness of gene therapy for severe hemophilia B: a microsimulation study from the United States perspective. Blood [Internet]. 4 de noviembre de 2021 [citado 24 de septiembre de 2022];138(18):1677-90. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2021010864
18. Characterisation of healthcare utilisation and cost of haemophilia care in real-life: A 4-year follow-up study in Finland - Ventola - 2021 - Haemophilia - Wiley Online Library [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14197
19. Cowie MR, Lamy A, Levy P, Mealing S, Millier A, Mernagh P, et al. Health economic evaluation of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease. Cardiovasc Res. 1 de septiembre de 2020;116(11):1918-24.
20. Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT, Mingot-Castellano ME, Parra R, Casado MA. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. Haemophilia [Internet]. 2015 [citado 24 de septiembre de 2022];21(3):320-9. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12681
21. Cortesi PA, D'Angiolella LS, Lafranconi A, Micale M, Cesana G, Mantovani LG. Modern Treatments of Haemophilia: Review of Cost-Effectiveness Analyses and Future Directions. PharmacoEconomics [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 24 de septiembre de 2022];36(3):263-84. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40273-017-0588-z
22. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia [Internet]. 2009 [citado 10 de diciembre de 2021];15(3):665-75. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2009.02001.x
23. Jiménez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirin N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. PharmacoEconomics Span Res Artic [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 4 de septiembre de 2022];15(1):25-34. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40277-018-0080-y
24. Café A, Carvalho M, Crato M, Faria M, Kjollerstrom P, Oliveira C, et al. Haemophilia A: health and economic burden of a rare disease in Portugal. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 4 de septiembre de 2019 [citado 28 de septiembre de 2022];14(1):211. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13023-019-1175-5
25. Li N, Sawyer EK, Maruszczyk K, Guzauskas G, Slomka MT, Burke T, et al. Adult lifetime cost of hemophilia B management in the US: payer and societal perspectives from a decision analytic model. J Med Econ [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 26 de septiembre de 2022];24(1):363-72. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2021.1891088

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

Análisis de la carga anticolinérgica en personas de edad avanzada

Tomás Serer N[1], Poquet Jornet JE[1], Enríquez Torres M[2], Monterde Junyent J[2].
1. Servicio de Farmacia. Hospital de Denia. Dénia. Alicante
2. Asserta Global Healthcare Solutions. Sant Quirze del Vallés. Barcelona

Fecha de recepción: 22/03/2023 - Fecha de aceptación: 27/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400005

RESUMEN

Objetivo: Cuantificar el valor de la carga anticolinérgica (CA) de los pacientes mayores de 65 años de un área de salud (departamento de salud).

Metodología: revisión retrospectiva de los pacientes mayores de 65 años que toman fármacos anticolinérgicos incluidos en el score tres de la escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) y que pertenecen al DS, así como el cálculo de la carga anticolinérgica de cada paciente, a fecha del 31 de marzo del 2022.

Resultados: un total de 3044 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales un 61,83% fueron mujeres y la edad media fue de 77,5 años. La mayoría de los pacientes obtuvieron una puntuación ACB de tres (88,73%) y la puntuación máxima obtenida fue de 12 (0,26%). Se observó que un 11,27% de los pacientes tomaba más de un fármaco anticolinérgico y que los principios activos más comúnmente prescritos son quetiapina (28,69%), amitriptilina (15,20%) y paroxetina (13,49%). Se encontró que la mayoría de los fármacos prescritos pertenecían al SNC (67,5%). Analizando los pacientes con puntuaciones de 12 se vio que se encuentran entre los 65 y 84 años y que la mayoría son mujeres (75%).

Conclusiones: los pacientes de edad avanzada de este estudio presentan una CA elevada, por lo que tienen un mayor riesgo de desarrollar una reacción adversa por uso de fármacos anticolinérgicos según la puntuación ACB. Se necesita ganar mayor conciencia sobre el riesgo del uso de estos fármacos y dar mayor importancia a la prescripción racional y a la cuantificación de la carga anticolinérgica.

Palabras clave: **carga anticolinérgica, edad avanzada, Anticolinergic Cognitive Burden**

Analysis of the anticholinergic burden in elderly people

SUMMARY:

Objective: to quantify the value of the anticholinergic burden (CA) of patients older than 65 years old of the Departamento de Salud (DS).

Method: retrospective review of patients older than 65 years old who take anticholinergics drugs included in score 3 of the ACB scale and who belong to the DS, and to quantify the anticholinergic burden of every patient, as of 31st March 2022. The anticholinergic burden was calculated using the ACB scale.

Results: a total of 3044 patients met the inclusion criteria, and a 61,83% of them were women and the average age was 77,5 years old. The majority of patients obtained a score of three in the ACB scale (88.73%), the maximum score obtained was 12 (0.26%). 11.27% of patients take more than one anticholinergic drug and the most prescribed active ingredients were quetiapine (28.69%), amitriptyline (15.20%) and paroxetine (13.49%). It was found that most of the prescribed drugs were from the CNS (67.5%). Analyzing patients with punctuations higher than 12, it was found that their age is between 65 and 84 years old and that the majority of them are women (75%).

Conclusions: most elderly patients in this study have a high CA, that is why they have risk of developing a side effect due to the use of anticholinergic drugs according to the ACB score. There is a need to gain greater awareness about the use of these drugs and give greater importance to rational prescription and quantification of the anticholinergic burden.

Keywords: **anticholinergic burden, elderly people, Anticholinergic Cognitive Burden.**

Nerea Tomás Serer · Servicio de Farmacia. Hospital de Denia. Dénia (Alicante) (03700) España
Mail: nereatomse@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticolinérgicos se emplean frecuentemente en personas de edad avanzada habiéndose descrito que hasta un 50% de las personas mayores toma al menos un medicamento con actividad anticolinérgica. Estos inhiben de forma competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos en el sistema nervioso central y periférico, por lo que bloquean la actividad del neurotransmisor acetilcolina[1]. Se prescriben para una gran variedad de situaciones clínicas, siendo algunas de las más habituales: incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, asma crónica, temblor asociado a la enfermedad de Parkinson, depresión, náuseas y vómitos, trastornos psicóticos, alergias, intestino irritable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y algunas enfermedades oculares[1]. Se emplean en algunos casos por su efecto anticolinérgico, como en la incontinencia urinaria, pero, en otros, su actividad terapéutica no está relacionada con la acción terapéutica principal, como los antidepresivos, por lo que sus efectos anticolinérgicos pueden pasar desapercibidos[2]. Dada la amplia distribución de receptores muscarínicos, la aparición de efectos colaterales indeseables es frecuente en este tipo de fármacos y aparecer tanto a nivel central como periférico. Los efectos adversos centrales dependen de la capacidad que tenga el fármaco de atravesar la barrera hematoencefálica. Los periféricos se deben a la disminución de la contracción muscular y de la secreción glandular[3]. Son efectos dosis-dependientes, aparecen a lo largo del tiempo y presentan variabilidad interindividual. Además, pueden presentarse efectos acumulativos anticolinérgicos cuando se combinan varios fármacos con actividad anticolinérgica[1]. La exposición acumulada a fármacos anticolinérgicos se ha relacionado con un deterioro cognitivo y funcional[4]. Las personas más susceptibles a los efectos adversos de estos fármacos son las de edad avanzada, debido a los cambios fisiológicos que se producen con el envejecimiento y que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica, lo que provoca un incremento de la sensibilidad[1].

La carga anticolinérgica (CA) se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con la capacidad de desarrollar efectos anticolinérgicos adversos[1-2,4] y define el grado de exposición a fármacos con propiedades anticolinérgicas. Existen dos factores principales que influyen en la carga global: la potencia anticolinérgica de cada medicamento y la dosis utilizada[2]. Una CA alta se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, aumento de estancias en el hospital y un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad en las personas de edad avanzada[3]. En el estudio realizado por Krüger C. et al se observó que una CA alta se asocia con una función cognitiva disminuida, al emplear como escala de medicación de la capacidad cognitiva del paciente según el *Letter Digit Subtitution Test*, una prueba para evaluar la función cognitiva del paciente[5].

Con el objetivo de cuantificar la CA se han desarrollado diferentes escalas que permiten estimar el riesgo de un paciente de sufrir reacciones adversas en función de su farmacoterapia[1]. No existe ninguna escala de referencia, pero las usadas más frecuentemente son *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB), *Anticholinergic Risk Scale* (ARS) y *Drug Burden Index* (DBI). La *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) es una escala que cuantifica el grado de exposición a los anticolinérgicos[5]. Se desarrolló mediante una revisión sistemática de fármacos con actividad anticolinérgica y opiniones de expertos[6]. Incluye 88 fármacos con propiedades anticolinérgicas clasificados según si tienen baja (1 punto), media (2 puntos) o alta (3 puntos) potencia anticolinérgica[7]. Las puntuaciones ACB más altas se han asociado con un mayor riesgo de efectos secundarios periféricos y centrales, delirios, caídas y disminución de la calidad de vida[9]. Ha recibido la calificación más alta para la calidad de las publicaciones y estudios de validación en una revisión sistemática de 2021[5].

La cuantificación de la CA en pacientes en edad avanzada permite evaluar el riesgo anticolinérgico de cada paciente y tomar las acciones pertinentes para reducirlo. Así pues, el objetivo del presente estudio es cuantificar el valor de la CA de los pacientes mayores de 65 años de un departamento de salud que están tomando algún fármaco anticolinérgico y conocer su distribución en cuanto a sexo y edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo observacional de las personas mayores de 65 años pertenecientes al departamento de salud de un hospital. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes mayores de 65 años que tomaban al menos uno de los fármacos clasificados como Score 3 en la ACB y cuyo tratamiento estaba activo a fecha de la extracción de datos (31 de marzo de 2022).

Se seleccionó para la realización del estudio la escala ACB porque estudios previos han demostrado su utilidad para cuantificar la exposición anticolinérgica de los medicamentos[8]. Se decidió incluir solo los pacientes que tuviesen prescritos los fármacos incluidos en el score 3 de la escala ACB (potencia anticolinérgica elevada), por tener un mayor impacto clínico en la morbi-mortalidad de los pacientes.

Las variables recogidas en el estudio fueron sexo, edad y fármaco anticolinérgico. Se analizaron los datos obteniendo la prevalencia por sexo, edad y fármaco prescrito, obteniéndose el grupo mayoritario en cada caso. Se calculó la media y la desviación estándar para el grupo de la edad. También se analizó la distribución de los fármacos anticolinérgicos según la clasificación ATC a la que pertenecen.

Se calculó la CA para cada paciente sumando la puntuación ACB de todos los medicamentos recetados para ese paciente, así como la media y la desviación estándar.

Una vez conocida la CA de cada paciente, se procedió al análisis de ésta según los subgrupos sexo y edad. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante estudios estadísticos. Para obtener los resultados del análisis del grupo "sexo" se realizó el test t-STUDENT y para la variable "edad" el test ANOVA. Se definió un valor alfa del 5% ($p \leq 0,05$) como estadísticamente significativo y se analizó si se presentan diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Se adoptaron las medidas oportunas para garantizar la completa confidencialidad de los datos personales de los sujetos de experimentación que participen en este estudio, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Al tratarse de un estudio retrospectivo y sin intervención, donde se han anonimizado los datos del paciente, no se consideró necesario firmar un consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el estudio. La investigación se aprobó por la Comisión de Investigación del hospital.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 3044 pacientes con edades comprendidas entre 65-102 años. El 61,83% eran mujeres, con una media de edad de 77,5 (±7,5). Un 41,82% de los pacientes tenía entre 75-83 años y solo un 20,14% tenían más de 85 años.

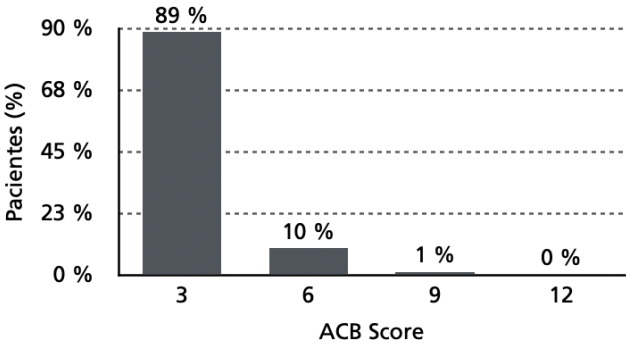
En total, se identificaron 31 principios activos (de los 43 que forman parte del score 3 en la escala ACB). Se analizó el número de pacientes por principio activo y se obtuvo que un 11,27% de los pacientes tomaba más de un medicamento incluido en la escala. De los 3440 fármacos anticolinérgicos identificados, los de más prevalencia fueron la quetiapina (28,69%), la amitriptilina (15,20%) y la paroxetina (13,49%). La tabla 1 refleja el número de pacientes por principio activo, así como el porcentaje que supone.

Analizando los diferentes fármacos según la clasificación ATC de los medicamentos se vio que la mayoría de fármacos pertenecían al sistema nervioso central con un 67,56% (2324 prescripciones, 15 principios activos), seguido de fármacos del sistema genitourinario con un 30,61% (1053 prescripciones, 9 principios activos). Todos estos datos están recogidos en la tabla 2.

En el análisis de la CA se obtuvo que 2701 (88,73%) pacientes tenían una puntuación de tres según la escala ACB. Estos datos están ilustrados en la figura 1. La puntuación ACB media fue de 3,06 (±0,5) y el 11,26% de los pacientes tenían una puntuación superior a tres. Hay que tener en cuenta que solo se analizaron los fármacos pertenecientes al score 3 de la ACB, por lo que solo se obtendrán múltiplos de tres. Por tanto, en este estudio, la máxima puntuación ACB obtenida fue 12, ya que ningún paciente de los analizados tomaba más de cuatro fármacos anticolinérgicos.

En cuanto a la distribución de la CA por sexo se obtuvo que la mayoría de los pacientes con puntuación de 12 eran mujeres (75%), pero la mayoría con puntuación de 9 eran hombres (60%). Estos datos se encuentran reflejados en la figura 2. La distribución de la CA por edad está descrita en la tabla 3. Se encontró que los pacientes con las puntuaciones más altas, es decir, de 12, están en los grupos de edad de entre 65-74 y 75-84. La mayoría de los pacientes con una puntuación de 9 tenían entre 75-84 años. Analizando estos datos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y el sexo. Se pueden ver estos datos en la tabla 4.

Figura 1. Carga anticolinérgica de los pacientes de 65 años o más pertenecientes al Departamento de Salud de Dénia.



ACB Score: Puntuación escala Anticholinergic Cognitive Burden.

Tabla 1. Distribución de pacientes por principio activo.

Fármaco	n	%
quetiapina	987	28,69%
amitriptilina	523	15,20%
paroxetina	464	13,49%
solifenacina	409	11,89%
tamsulosina + solifenacina	345	10,03%
fesoterodina	123	3,58%
olanzapina	119	3,46%
hidroxizina	85	2,47%
clomipramina	46	1,34%
propiverina	45	1,31%
oxibutinina	43	1,25%
tolterodina	43	1,25%
amitriptilina + medazepam	39	1,13%
clorpromazina	28	0,81%
desfesoterodina	26	0,76%
colchicina + dicicloverina	22	0,64%
trospio cloruro	18	0,52%
dexclorfeniramina	17	0,49%
metocarbamol	17	0,49%
cinarizina + dimenhidrinato	8	0,23%
nortriptilina	7	0,20%
clozapina	6	0,17%
doxepina	5	0,15%
trihexifenidilo	4	0,12%
dimenhidrinato	2	0,06%
dimenhidrinato + cafeína + piridoxina	2	0,06%
doxilamina + piridoxina	2	0,06%
imipramina	2	0,06%
dexclorfeniramina + alantoína	1	0,03%
flavoxato	1	0,03%
paracetamol + clorfenamina + dextrometorfano	1	0,03%
TOTAL	3440	100%

n: número de pacientes que toman el fármaco. %: porcentaje de pacientes que toman el fármaco respecto al total.

Tabla 2. Distribución de principios activos según la clasificación ATC.

Clasificación ATC	n	%
Dermatológicos	1	0,03%
Sistema genitourinario	1053	30,61%
Sistema musculoesquelético	39	1,13%
Sistema nervioso	2324	67,56%
Sistema respiratorio	23	0,67%
TOTAL	3440	100%

n: número de pacientes incluidos en cada grupo. %: porcentaje de pacientes respecto al total. ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química.

Tabla 3. Distribución de la puntuación anticolinérgica por edad.

Edad	3	6	9	12	n
65-74	1136	15	2	4	1157
75-84	1246	17	6	4	1273
>85	596	16	1	0	613

n: número de pacientes total de cada grupo.

Figura 2. Distribución de la puntuación anticolinérgica por sexo.

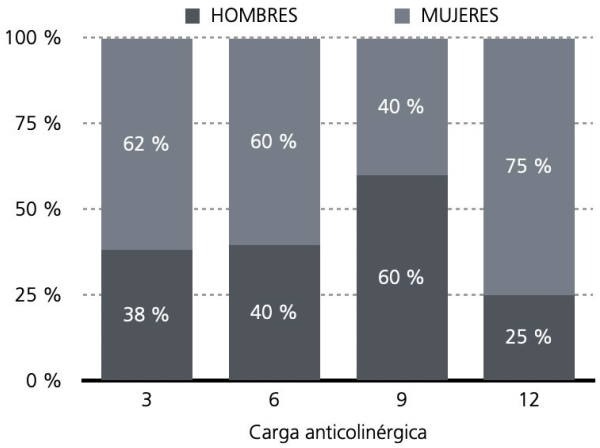


Tabla 4. Análisis estadístico de la carga anticolinérgica según el subgrupo sexo y edad.

	n	MEDIA	SD	p value
Hombres	1162	3,10	0,46	
Mujeres	1882	3,09	0,47	
				0,379
65-74	1158	3,07	0,43	
75-84	1273	3,11	0,59	
>85	613	3,09	0,29	
				0,491

n: número de pacientes total de cada grupo. SD: desviación estándar.

DISCUSIÓN

Después de analizar los datos obtenidos en el estudio, se observó que el 88,73% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una puntuación ACB de tres, mientras que el resto superior a seis. Algunos estudios previos han evaluado el impacto de la CA elevada en pacientes de edad avanzada y se ha visto que puntuaciones ACB de tres o más se asocian a un deterioro de la función cognitiva y las puntuaciones de cinco o más con una reducción cognitiva clínicamente significativa de dos puntos en el *Short Blessed Test* (SBT)[8]. La prueba SBT se relaciona con la gravedad de la demencia y la importancia clínica de una reducción de dos puntos puede compararse con una disminución de seis meses en pacientes con enfermedad de Alzheimer[8].

Los tres fármacos más prescritos en nuestros pacientes fueron la quetiapina, la amitriptilina y la paroxetina. Representan más de la mitad (57,38%) de los fármacos anticolinérgicos incluidos en el estudio. El más utilizado fue la quetiapina, un antipsicótico atípico indicado a menudo para la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor. Puede causar numerosas reacciones adversas como somnolencia, mareo, sequedad de boca y dolor de cabeza, entre otros. Se debe restringir el uso de este grupo de fármacos a pacientes ancianos cuando presenten graves síntomas de psicosis, agitación y agresividad. Hay que valorar las intervenciones no farmacológicas antes de utilizar estos fármacos y, en caso de ser necesarios, emplear la mínima dosis y el menor tiempo posible[4].

El segundo fármaco más utilizado fue la amitriptilina, que es un antidepresivo tricíclico (ATC) indicado en el trastorno depresivo mayor y el dolor neuropático. Algunas de las reacciones adversas que puede producir son somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia y taquicardia. Por sus efectos anticolinérgicos y su afectación en la conducción cardíaca, se deben evitar los ATC y reemplazar la amitriptilina por mirtazapina en caso de prostatismo, ya que aumenta el riesgo de retención urinaria[4].

La paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que suele estar indicado para la depresión mayor y el trastorno obsesivo-compulsivo. Puede causar somnolencia, insomnio, agitación, mareos y temblores, entre otras reacciones adversas. Estos fármacos son de primera elección en pacientes ancianos, aunque es más recomendable utilizar el citalopram o la sertralina por tener menor efecto anticolinérgico[4].

Según Kane en su libro *Essential of Clinal Geriatrics*, los problemas geriátricos más frecuentes son: inmovilidad, inestabilidad y caídas, demencia y síndrome confusional agudo o delírium, incontinencia urinaria y fecal, infecciones, desnutrición, alteraciones de la vista y oído, estreñimiento, impactación fecal, depresión e insomnio, iatrogenia, inmunodeficiencias e impotencia o alteraciones sexuales[4]. Esto explica los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde se observó que los fármacos anticolinérgicos más frecuentes eran los antidepresivos y los antipsicóticos.

Se ha determinado que los fármacos del sistema nervioso central fueron los medicamentos más comúnmente identificados (67,56%). Este dato concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios donde también se identificó estos fármacos como los más prescritos[9]. Que sea el grupo mayoritario puede ser debido a que con la edad aparezcan más enfermedades a nivel del sistema nervioso a causa de la pérdida de neuronas, la disminución de la masa blanca, la atrofia cerebral y la disminución de la velocidad de la conducción nerviosa[10].

A continuación de los del sistema nervioso central, los fármacos del sistema genitourinario fueron los más comunes (30,61%). Esto puede ser debido a que a medida que aumenta la edad, se produce una disminución de la continencia urinaria y, además en hombres, una hiperplasia prostática[10], por lo que existe una elevada posibilidad de que muchos de los pacientes incluidos en nuestro estudio tengan estos problemas y utilicen fármacos anticolinérgicos.

Los datos obtenidos reflejan una CA más elevada en mujeres, lo que podría deberse a que la tasa de depresión es más alta en mujeres[5]. En este estudio se identificó a los fármacos del sistema nervioso central como los que contribuyen mayormente a la CA. Esto refuerza lo que muchos estudios ya han confirmado: ser mujer podría ser un factor de riesgo para tener una CA alta.

En cuanto a la distribución de la CA por edad se encontraron puntuaciones de 12 en pacientes entre 65-84 años. Hay que tener en cuenta que a partir de los 65 años hay una mayor probabilidad de aparición de una reacción adversa anticolinérgica debido a los cambios fisiológicos producidos por el envejecimiento. Con la edad aumenta la barrera hematoencefálica y disminuye la función de la glicoproteína P y, por lo tanto, aumenta la vulnerabilidad[5].

Una limitación que presenta este estudio es que solo se han evaluado fármacos con alta actividad anticolinérgica para la obtención de la CA. No obstante, hay que tener en cuenta también los fármacos con baja o moderada actividad porque los efectos anticolinérgicos son acumulativos, por lo que la administración concomitante de varios fármacos con actividad baja puede aumentar la CA y el riesgo de aparición de efectos adversos.

Los fármacos anticolinérgicos se prescriben ampliamente, pero es necesario evaluar los pros y los contras de su uso. Aunque los tratamientos alternativos no son apropiados, existe el riesgo de los efectos secundarios anticolinérgicos, por lo que hay que sopesar el riesgo entre la deprescripción y un posible tratamiento insuficiente.

Ante la sospecha de una reacción adversa o cuando se trate de un paciente polimedicado hay que calcular CA total. Para el cálculo en este grupo de pacientes se ha visto que existen herramientas fáciles de usar en el día a día, como las diversas escalas que existen, mediante las que se puede calcular la CA con una suma, como en la *Anticholinergic Cognitive Burden*. Con esta herramienta podemos conocer la puntuación total de cada paciente y, en caso necesario, adoptar las medidas adecuadas para la correcta retirada de la medicación, además de realizar un seguimiento de los pacientes para vigilar la aparición de efectos adversos, sobre todo en aquellos con CA elevada.

En aquellos pacientes donde se ha obtenido una CA elevada habría que intentar deprescribir los fármacos anticolinérgicos que hacen que la carga se eleve. En caso que sea cuestionable que el beneficio supere al riesgo, los médicos deben hacer todo lo posible para reducir la CA, sobre todo en aquellos pacientes con una puntuación ACB de cinco o superior, donde se ha visto una asociación con un mayor deterioro mental y funcional.

Para contribuir a una mejora en la seguridad de los tratamientos farmacológicos, necesitamos estrategias de deprescripción racionales. Cuando se detecten efectos adversos anticolinérgicos o una CA alta, se debe evaluar si el tratamiento es adecuado y plantear la deprescripción de forma conjunta con el paciente.

CONCLUSIÓN

En este estudio se observó una CA elevada en los pacientes mayores de 65 años en el departamento de salud estudiado y más alta en mujeres que en hombres, lo que se asocia con la aparición de efectos adversos anticolinérgicos. Es por esto que la cuantificación de la CA en pacientes de edad avanzada es esencial, ya que permite evaluar el riesgo anticolinérgico y poder adoptar las medidas necesarias para reducirlo. Disminuyendo la CA de los pacientes, sobre todo de aquellos con puntuaciones elevadas, se puede mejorar la calidad de vida evitando la aparición de efectos indeseados. Para ello, también es importante realizar una correcta prescripción de fármacos anticolinérgicos y evitar estas puntuaciones altas, se debe cuantificar la CA antes de la prescripción, y después, regularmente.

Para concluir, se debería asumir una mayor conciencia sobre el riesgo de los fármacos anticolinérgicos en esta población, ya que, a pesar de la asociación conocida entre el uso de fármacos anticolinérgicos y la aparición de efectos adversos, sobre todo en personas ancianas, este grupo de fármacos se sigue utilizando de forma común.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Carga anticolinérgica: recomanaciones. Bol Ter ANDAL. 2021; 36(2). https://doi.org/10.11119/BTA2021-36-02
2. Aguirrezabala JR, Azipurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S et al. Carga anticolinérgica ¿Cómo aligerarla?. INFAC. 2019; 27(5). [consulta: 2 febrero 2022]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/
3. Reiter L, Stenberg-Nilsen H, Okland HG. Use of anticholinergic drugs in older patients. Tidsskr Nor Legeforen. 2021; 141(6). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0775
4. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Sanchez-Fidalgo S. Fármacos con carga anticolinérgica: aspectos prácticos y precauciones. FMC. 2020; 27(7): 353-67.
5. Krüger C, Schäfer I, van den Bussche H, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, et al. Anticholinergic drug burden according tothe anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbild elderly German people: a multicentre observational study. BMJ Open. 2021; 11. DOI:10.1136/bmjopen-2020-044230
6. Ramos H, Moreno L, Perez-Tur J, Chafer-Pericas C, Garcia-Lluch G, Pardo J. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: an uptated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ABC Scale in spanish indivuduals with subjective memory complaints. J Pers Med. 2022; 12(207). https://doi.org/10.3390/jpm12020207
7. Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer A, Ribes E, Rodriguez G. Carga anticolinérgica: ¡pensamos en ella!. BIT. 2018; 29(8).
8. Lockery JE, Broder JC, Ryan J, Stewart AC, Woods RL, Chong TTJ, et al. A cohort study of anticholinergic medication burden and incident dementia and stroke in older adults. J Gen Intern Med. 2021; 36(6). DOI: 10.1007/s11606-020-06550-2
9. Williams A, Sera L, McPherson ML. Anticholinergic Burden in Hospice Patients With Dementia. American Journal of Hospice and Paliative Medicine. 2019; 36(3): 222-227. DOI: 10.1177/1049909118800281
10. Aging Brain Care. Indianapolis: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 2008-2012 [citado: 18 de mayo de 2022]. Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research. Disponible en: https://corumpharmacy.com/wp-content/uploads/2020/08/Anticholinergic-cognitive-burden-scale.pdf.

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

Exploración del cumplimiento de las buenas prácticas en farmacias de comunidad privadas de Costa Rica

Segura Cano S[1], Montero Chinchilla N[2], Badilla Baltodano B[1], Quesada Rojas Y[3]
1. Universidad de Costa Rica.
2. Caja Costarricense de Seguro Social.
3. Unidad de Estandarización del Ejercicio Profesional. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

Fecha de recepción: 23/03/2023 - Fecha de aceptación: 26/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400006

RESUMEN

Las buenas prácticas en farmacia responden a las necesidades de las personas que utilizan los servicios farmacéuticos y tienen como finalidad ofrecer una atención farmacéutica óptima y basada en la evidencia. El objetivo de esta investigación es explorar el estado de cumplimiento de las buenas prácticas en la farmacia de comunidad privada en Costa Rica. Para ello, se realizó una encuesta virtual auto aplicada en línea a los regentes farmacéuticos de estos establecimientos, conformada por 88 preguntas cerradas, organizadas en 6 módulos, que incluyó 77 estándares dentro de 22 actividades integradas en 5 funciones de la norma. La encuesta fue respondida por 143 personas. El cumplimiento de los estándares tiene un porcentaje promedio general de 60%, lo que califica como regular el desempeño de las personas regentes farmacéuticos en cuanto a las buenas prácticas de farmacia. De estos, 35 (45%) tienen un nivel de observancia alto (≥80%), 13 (17%) un cumplimiento regular (entre 79% y 60%) y 29 (38%) un acatamiento bajo (<60%). El papel del farmacéutico asistencial comunitario se vería muy beneficiado con la implementación de estándares de buenas prácticas, para lo cual existe un ambiente propicio.

Palabras clave: **Farmacia de comunidad, Buenas prácticas, Estándares, Aseguramiento de calidad de la atención en salud, Servicios de farmacia comunitaria.**

Compliance with good practices in private community pharmacies in Costa Rica

SUMMARY:

Good pharmacy practices respond to the needs of people who use pharmaceutical services and are intended to offer optimal, evidence-based pharmaceutical care. The objective of this research is to explore the state of compliance with good practices in the private community pharmacy in Costa Rica. For this, a self-applied online virtual survey was carried out to pharmacists of these establishments. It was made up of 88 closed questions, organized into 6 modules, which included 77 standards within 22 activities integrated into 5 main functions. The survey was answered by 143 people. Average compliance with these standards is 60%, which qualifies pharmacists' performance in good pharmacy practices as regular. Of these, 35 (45%) have a high level of compliance (≥80%), 13 (17%) regular compliance (between 79% and 60%), and 29 (38%) low compliance (<60%). The role of pharmacists would greatly benefit from the implementation of good practice standards, since there is a favorable environment.

Keywords: **Community pharmacy, Good practices, Standards, Healthcare Quality Assurance, Community Pharmacy Services**

Sofía Segura Cano · Facultad de Medicina. Sede Universitaria Rodrigo Facio. San Pedro, 2060 San José (Costa Rica)
Mail: sofiaelena.segura@ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

La farmacia de comunidad representa un área clave en el ejercicio profesional farmacéutico en Costa Rica, instaurándose desde el siglo XIX como centro de atención primaria, contribuyendo a mantener y mejorar la salud pública del país[1]. Las farmacias de comunidad y los farmacéuticos comunitarios son los establecimientos y los profesionales sanitarios más asequibles a la población convirtiéndose, en múltiples ocasiones, en el primer contacto sanitario al que acuden las personas en busca de soluciones a sus problemas de salud[2]. De acuerdo con la normativa costarricense, cada farmacia comunitaria debe tener un regente farmacéutico mientras esta permanezca abierta[3].

Las buenas prácticas en farmacia comprenden una serie de orientaciones o recomendaciones para el desempeño profesional, generalmente de mínimos, que deben cumplirse para que una determinada actividad pueda considerarse como apropiada[4]. La Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) precisan que estas prácticas en farmacia son aquellas que responden a las necesidades de las personas que utilizan los servicios farmacéuticos y tienen como finalidad ofrecer atención farmacéutica óptima y basada en la evidencia. Estos referentes instan a las organizaciones profesionales farmacéuticas nacionales a establecer normas para la implementación de las buenas prácticas de farmacia, incluyendo un marco de gestión de calidad y un plan estratégico[5].

Existe en el país importante normativa del Ministerio de Salud, así como guías y procedimientos emitidos por el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (Colfar)[6-13], pero se carece de una norma que establezca los estándares e indicadores de desempeño de los servicios farmacéuticos en el sistema de salud costarricense. En concordancia con la misión y las responsabilidades del Colfar, en el año 2019, se aprobó la ejecución de un proyecto cuyo objetivo general fue mejorar la calidad de la prestación de los servicios farmacéuticos a los pacientes y a la comunidad, mediante el diagnóstico situacional y la definición de los estándares de buenas prácticas en la farmacia de comunidad[14]. Previa definición y validación de la norma de buenas prácticas en la farmacia de comunidad, este grupo investigador se planteó explorar el estado de su implementación, específicamente en las farmacias de comunidad privadas del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo realizado mediante un cuestionario auto aplicado en línea, conformado por 88 preguntas cerradas, organizadas en 6 bloques, 5 de los cuales contemplan las 5 funciones con sus 22 actividades y los 77 estándares de buenas prácticas en farmacia de comunidad. La encuesta completa se encuentra disponible en la siguiente dirección: *http://colfar.com/cont-Colfar/Encuestas/EncuestaEstandaresBPFarmaciaComunidad.pdf*.Para responder la encuesta, la persona participante tenía las siguientes opciones: a) Sí cumple, b) No cumple, c) Parcialmente: Cumple ocasionalmente o a su discreción, o bien, ejecuta solo alguna de las acciones que señala el estándar, d) No aplica y e) No sabe/No responde.

El cuestionario estaba dirigido a los farmacéuticos de comunidad privada. La participación fue voluntaria y anónima; solamente se solicitó la ubicación geográfica y la categoría de la farmacia donde labora la persona regente farmacéutica. Se realizó una validación del instrumento con 13 farmacéuticos de amplia experiencia en el área.

El acceso al formulario se habilitó por un mes comprendido entre el jueves 09 de septiembre al domingo 10 de octubre de 2021. Se envió masivamente por medio de correo electrónico a toda la población de regentes farmacéuticos de farmacias de comunidad privada registrados en la base de datos del Colfar, constituida por 1972 profesionales[15].

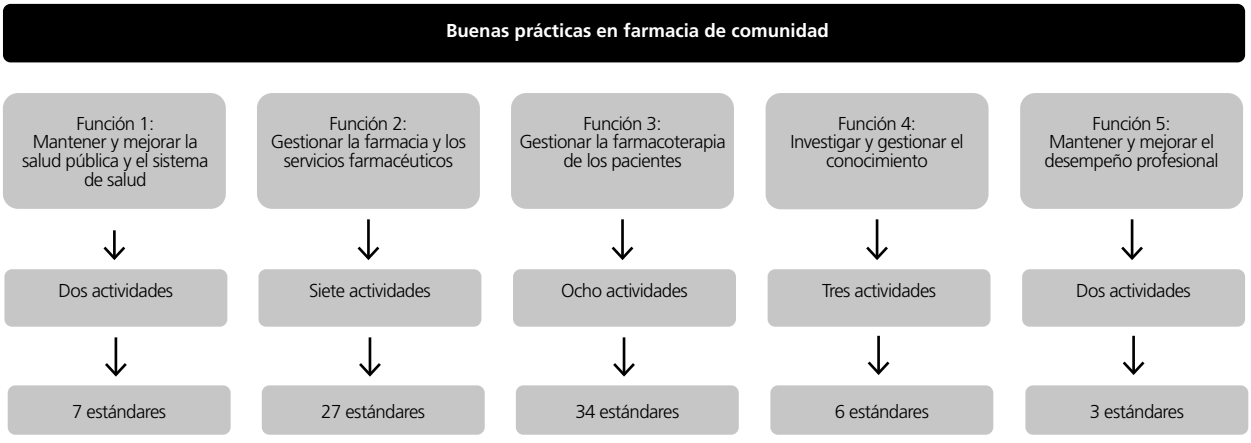
Para la calificación del acatamiento de los estándares, se utilizó la siguiente escala de valoración: nivel de cumplimiento alto, ≥ 80%; regular, entre 79 y 60% y bajo, <60%

RESULTADOS

Se recibieron 143 respuestas del grupo de estudio provenientes de las siete provincias del país. La distribución de la población estudiada fue de 54% de farmacéuticos de farmacias independientes, 44% de farmacias de cadenas y 2% del Instituto Nacional de Seguros, institución privada.

La norma de buenas prácticas en farmacia de comunidad enunciada está compuesta por 5 funciones, 22 actividades y 77 estándares, tal y como se muestra en la Figura 1. La función 1 está ligada a las acciones de salud pública que desarrolla el farmacéutico desde la farmacia de comunidad. Las actividades de la función 2 están relacionadas con la gestión del establecimiento farmacéutico y la cadena de suministro de medicamentos y otros productos sanitarios.

Figura 1. Funciones, actividades y estándares de la norma de buenas prácticas en farmacia de comunidad



La función 3 es conexa con actividades de atención farmacéutica dirigidas a las personas, la familia y la comunidad. La función 4 está relacionada con las acciones docentes, de capacitación e investigativas que se desarrollan desde la farmacia de comunidad. La función 5 se relaciona con el ejercicio ético normativo y el desarrollo profesional continuo del farmacéutico. El porcentaje promedio de cumplimiento de los estándares según función y actividad se muestra en la Tabla 1.

De los datos consignados en la Tabla 1, se deriva que, en forma global, considerando los valores promedio de cada una de las 5 funciones, sus actividades y estándares, presentan un porcentaje promedio general de cumplimiento de 60%, lo que califica como regular el desempeño de las personas regentes farmacéuticas en cuanto a la implementación y desarrollo de buenas prácticas a nivel de farmacia de comunidad privada.

Un mayor desglose del acatamiento de los 77 estándares muestra que menos de la mitad de estos (35) tiene una observancia alta, cercano a lo deseable (≥80%); 13 se encuentran con un cumplimiento regular (de 79% a 60%) y en 29 de ellos es baja, inferior al 60% (Tabla 2).

Tabla 2. Valor porcentual y absoluto del cumplimiento de los estándares según función

Función	Número y porcentaje de estándares distribuidos según ámbitos de cumplimiento			Total de estándares
	100% - 80%	79% - 60%	< 60%	
Función 1: Mantener y mejorar la salud pública y el sistema de salud	0 (0%)	1 (14%)	6 (86%)	7 (100%)
Función 2: Gestionar la farmacia y los servicios farmacéuticos	17 (63%)	3 (11%)	7 (26%)	27 (100%)
Función 3: Gestionar la farmacoterapia de los pacientes	15 (44%)	7 (21%)	12 (35%)	34 (100%)
Función 4: Investigar y gestionar el conocimiento	1 (17%)	1 (17%)	4 (67%)	6 (100%)
Función 5: Mantener y mejorar el desempeño profesional	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)	3 (100%)

Tabla 1. Porcentaje de cumplimiento promedio de los estándares según función y actividad

Actividad	Promedio
Función 1: Mantener y mejorar la salud pública y el sistema de salud	26%
1.1. Participar y/o desarrollar actividades de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y de educación sanitaria	34%
1.2 Promover y/o participar en la formulación e implementación de políticas públicas y en la definición y actualización de normas de práctica farmacéutica	17%
Función 2: Gestionar la farmacia y los servicios farmacéuticos	67%
2.1 Administrar el establecimiento y los servicios farmacéuticos	91%
2.2 Seleccionar y adquirir los medicamentos y otros productos de interés sanitario.	95%
2.3 Almacenar y distribuir medicamentos y otros productos de interés sanitario.	93%
2.4 Formular, elaborar y acondicionar preparaciones magistrales y oficinales.	32%
2.5 Gestionar la disposición final de medicamentos no utilizables y sus residuos.	68%
2.6 Garantizar la disponibilidad y el uso racional de los medicamentos en situaciones de mitigación y prevención de desastres y emergencias sanitarias.	26%
2.7 Implementar un sistema de gestión de calidad para la farmacia y los servicios farmacéuticos.	64%
Función 3: Gestionar la farmacoterapia de los pacientes	71%
3.1 El farmacéutico realiza actividades referentes a la gestión de la farmacoterapia de forma personal y en todos los casos	86%
3.2 El farmacéutico utiliza como referencia las guías / procedimientos emitidos por el Ministerio de Salud o el Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica o la Caja Costarricense de Seguro Social	80%
3.3 El farmacéutico realiza y mantiene registros sobre las actividades relacionadas con la gestión de la farmacoterapia	34%
3.4 Proporcionar información sobre medicamentos, enfermedades y salud	76%
3.5 Dispensar medicamentos y otros productos de interés sanitario	88%
3.6 Proporcionar recomendación/indicación farmacéutica para el tratamiento de síntomas en afecciones leves o menores de salud	97%
3.7 Participar y/o desarrollar actividades de farmacovigilancia y de seguridad del paciente	47%
3.8 Proporcionar seguimiento farmacoterapéutico al paciente	58%
Función 4: Investigar y gestionar el conocimiento	52%
4.1 Promover, participar y desarrollar investigaciones en salud	33%
4.2 Participar y desarrollar actividades docentes para estudiantes de farmacia de grado y posgrado	42%
4.3 Desarrollar programas de educación continua para el personal de apoyo de la farmacia	82%
Función 5: Mantener y mejorar el desempeño profesional	85%
5.1 Cumplir con la legislación vigente en el país, incluyendo los aspectos de ética y bioética	98%
5.2 Participar en actividades de educación farmacéutica continua a lo largo de toda la vida profesional	71%

DISCUSIÓN

Los datos expuestos permiten deducir que los farmacéuticos de comunidad privada de Costa Rica acatan en buena medida los procedimientos o guías que las autoridades ministeriales y gremiales establecen en cuanto a la gestión de la farmacia y los servicios farmacéuticos. Esto se encuentra en concordancia con la práctica desarrollada en otras latitudes, en donde el servicio farmacéutico implica un compromiso con el usuario desarrollando diferentes actividades que contribuyan al aseguramiento del uso adecuado de los medicamentos, una buena salud y calidad de vida, pero para ello, es imprescindible la existencia de medidas que verifiquen sistemáticamente el cumplimiento de las buenas prácticas en todos los servicios farmacéuticos[4, 16]. No obstante, la práctica profesional farmacéutica y la definición de estándares es variable entre los países, algunos autores señalan que, a pesar de la importancia en salud pública de las farmacias en los países de ingresos medios y bajos, se han identificado deficiencias en el grado de cumplimiento de los servicios brindados[16-22].

Los resultados obtenidos puntúan de muy buena manera la función que califica el conocimiento y cumplimiento de la legislación vigente en el país, incluyendo los aspectos de ética y bioética. De igual forma, los resultados sobre la valoración del uso de guías o procedimientos para las actividades de atención farmacéutica permiten inferir que esta documentación es considerada como un instrumento facilitador y, dada la adhesión que se muestra en el cumplimento de las regulaciones, el establecimiento de los estándares de buenas prácticas de farmacia de comunidad contaría con un ambiente propicio para su implementación y desarrollo, conclusión a la que han llegado otras iniciativas similares[19-20].

Contrasta con lo anterior los bajos porcentajes que se recaban en la autoinspección de la farmacia y de los servicios farmacéuticos que se prestan, así como el establecimiento de un plan de mejora o sistema de calidad, a pesar de que el Colfar dispone de guías y formularios para realizar estos en la farmacia[6-7]. Hay un aparente desconocimiento de las implicaciones legales que su incumplimiento conlleva.

La gestión de la farmacoterapia de los pacientes, incluida la dispensación y la indicación de medicamentos para el tratamiento de síntomas o afecciones leves de salud, la aplicación de medicamentos inyectables, incluidas vacuna y la medición e interpretación de parámetros clínicos, son las funciones con mejores porcentajes de ejecución, lo que concuerda con el compromiso sanitario, ético y legal del farmacéutico de ofrecer soluciones concretas a los pacientes en el área de su competencia. De igual forma, el grado de cumplimiento es menor en cuanto a disposición final de los medicamentos de forma segura y ambientalmente responsable, situación que se manifiesta también en otros países[20-21].

Hay un subregistro de las actividades farmacéuticas, ya sea en forma completa o parcial, en las farmacias comunitarias que formaron parte de este estudio. Esta situación pone en gran desventaja al farmacéutico en cuanto a la visibilización o comprobación de sus funciones que, a la postre, impactan en la cuantificación de su actividad, lo que permitiría procesos de evaluación de los resultados, autocrítica y diseño de estrategias de mejoramiento, así como en la demostración de la calidad y cantidad de los servicios farmacéuticos ante las autoridades sanitarias nacionales o internacionales.

La baja participación en el desarrollo de investigaciones en salud desde la farmacia se encuentra relacionado con el poco registro de sus actividades y suma negativamente en la participación de actividades docentes para los estudiantes de grado de las carreras de farmacia. Lo anterior, coincide con otros estudios en donde se evidenció poco involucramiento en esta área en el país y señala los desafíos de la investigación en farmacia comunitaria costarricense[23].

Llama a reflexión el exiguo desarrollo de actividades relacionadas con la preservación y el mejoramiento de la salud pública que realizan los farmacéuticos encuestados, así como la casi nula participación en la formulación, implementación y evaluación de políticas públicas y programas tendientes a obtener mejores resultados en salud, aspecto de suma importancia ya que se ha evidenciado que los usuarios consideran que las farmacias son lugares de fácil acceso, lo cual es una oportunidad para incidir en la salud pública del país[24].

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados y con las limitaciones que este estudio tiene, es posible concluir que la necesidad de realizar un mayor esfuerzo para alcanzar las expectativas sanitarias respecto al papel del farmacéutico asistencial comunitario y garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de farmacia.

La implementación de estándares de buenas prácticas permitiría alcanzar esta meta, Sin embargo, se requieren investigaciones posteriores que ayuden a entender mejor el actual desempeño de las farmacias de comunidad privada en el marco del sistema de salud del país y sus causas.

Los resultados de este estudio podrían ser considerados dentro de la hoja de ruta del Colfar que como coadyuvantes en el establecimiento de acciones que favorezcan el correcto ejercicio y desarrollo de la profesión farmacéutica para contribuir a la salud y calidad de vida de la población en concordancia con la normativa vigente y el compromiso ético.

Agradecimientos: Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica por apoyar en la gestión del proyecto y en su financiación, en particular a la Unidad de Fiscalización de la Práctica Farmacéutica.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Viales Hurtado RJ. La profesión farmacéutica en la Costa Rica liberal entre el apoyo estatal, el mercado y la clausura corporativa, 1854-1907. Anuario IEHS. 2006; 21:421-440.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud. Documento de posición de la OPS/OMS. Washington, DC: OPS; 2013. [Citado 10 enero 2023]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/SerieRAPSANo6-2013.pdf
3. Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. Ley General de Salud. Ley N°5395. San José: La Gaceta N°222 del 24 de noviembre de 1973. [Citado 10 de enero 2023]. Disponible en http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=6581&nValor3=0&strTipM=TC
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España (CGCOF). Buenas prácticas en farmacias comunitarias. Madrid: el autor; 2013. [Citado 8 de enero 2023]. Disponible en: https://www.farmaceuticos.com/

wp-content/uploads/2019/09/Buenas-Practicas-Profesionales.pdf
5. Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y Organización Mundial de la Salud (OMS). Buenas Prácticas en Farmacia. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia. Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos. La Haya: FIP; 2011. [Citado 20 de enero 2023]. Disponible en: https://www.fip.org/file/1479
6. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, Unidad de Fiscalización de la Práctica Farmacéutica. Guía para procedimientos en farmacias. 2020a. Disponible en: http://www.colfar.com/GyP01.html
7. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, Unidad de Fiscalización de la Práctica Farmacéutica. Guía para autoevaluaciones en farmacias. 2020. Disponible en: http://www.colfar.com/GyP02.html
8. Ministerio de Salud de Costa Rica. Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos Privados. Decreto Ejecutivo N°16765-S. San José: La Gaceta N°10 del 15 de enero de 1986. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59397&nValor3=0&strTipM=TC
9. Ministerio de Salud de Costa Rica. Manual de Normas para la Habilitación de Farmacias. Decreto Ejecutivo N°31969-S. San José: La Gaceta N°175 del 7 de septiembre de 2004. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=53503&nValor3=58366&strTipM=TC
10. Ministerio de Salud de Costa Rica. Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N°35244-S. San José: La Gaceta N°98 del 22 de mayo de 2009. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=65500
11. Ministerio de Salud de Costa Rica. Reglamento para la disposición final de medicamentos, materias primas y sus residuos. Decreto Ejecutivo N°36039-S. San José: La Gaceta N°122 del 24 de junio de 2010. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=68197&nValor3=81183&strTipM=TC
12. Ministerio de Salud de Costa Rica. Norma Nacional de Vacunación. Decreto Ejecutivo N°37808-S. San José: La Gaceta N°157 del 19 de agosto de 2013. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=75452&nValor3=93583&strTipM=TC
13. Ministerio de Salud de Costa Rica Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Decreto Ejecutivo N°39417-S. San José: La Gaceta N°19 del 28 de enero de 2016. Disponible en http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=80995&nValor3=103117&strTipM=TC
14. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (Colfar), Unidad de Estandarización del Ejercicio Profesional. (2019). Proyecto Diagnóstico situacional y definición de los estándares de buenas prácticas en farmacia de comunidad privada en Costa Rica para el mejoramiento de la calidad de la prestación de sus servicios farmacéuticos. San José: el autor.
15. Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica (Colfar), Unidad de Fiscalización de la Práctica Farmacéutica. Cantidad de establecimientos farmacéuticos por clase y por tipo según la provincia de ubicación al 1 de diciembre del 2022. San José.
16. Ibrahim MIM. Chapter 18 - Assessment of Medication Dispensing and Extended Community Pharmacy Services. In: Ibrahim MIM, Wertheimer AI, Babar Z, editors. Social and Administrative Aspects of Pharmacy in Low- and Middle-Income Countries. Academic Press; 2018. p. 295-309.
17. Smith F. The quality of private pharmacy services in low and middle-income countries: a systematic review. Pharm World Sci. 2009;Jun;31(3):351-61.
18. Badro DA, Sacre H, Hallit S, Amhaz A, Salameh P. Good pharmacy practice assessment among community pharmacies in Lebanon. Pharm Pract (Granada). 2020 Jan-Mar;18(1):1745.
19. Bou-Saba AW, Kassak KM, Salameh PR. The current trends and challenges towards good community pharmacy practice and the way forward. Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy. 2022 Jun 01;6:100152.
20. Bou-Saba A, Kassak KM, Salameh P. Adherence to Good Pharmacy Practices by Community Pharmacies in Lebanon and Opportunities for Quality Improvement: It is Time to Act. IPRP. 2023 -01;Volume12:25.
21. Alnahas F, Yeboah P, Fliedel L, Abdin AY, Alhareth K. Expired Medication: Societal, Regulatory and Ethical Aspects of a Wasted Opportunity. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Jan 27;17(3):787.
22. Trap B, Kikule K, Vialle-Valentin C, Musoke R, Lajul GO, Hoppenworth K, et al. First regulatory inspections measuring adherence to Good Pharmacy Practices in the public sector in Uganda: a cross-sectional comparison of performance between supervised and unsupervised facilities. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 2016 May 04;9(18):18.
23. Pereira A. El Servicio Profesional Farmacéutico Asistencial de Administración de medicamentos inyectables en Costa Rica: conceptualización y caracterización. Estudio exploratorio. Pharm Care Esp. 2022;24(4):1-17.
24. Rojas C, Segura S, Lizano C, Cordero E. Servicios de Atención Farmacéuti-

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

Efectividad y seguridad de ibrutinib en leucemia linfocítica crónica. Experiencia en la práctica clínica real.

Ortega-Armiñana, A. Valcuende-Rosique, A. Socoró-Yuste, B. Sánchez-Alcaraz, A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera, Carretera de Corbera s/n, Alzira, Valencia (España).

Fecha de recepción: 01/04/2023 - Fecha de aceptación: 27/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400007

RESUMEN

Objetivo: Evaluación en práctica clínica real de la efectividad y la seguridad de ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC).

Método: Estudio observacional y retrospectivo realizado en un hospital terciario. Se incluyeron pacientes diagnosticados de LLC que iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo del 2015 hasta diciembre del 2022. Las variables clínicas estudiadas fueron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de efectos adversos (EA). Se obtuvo la información de los pacientes a través de la historia clínica electrónica. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS v22.0. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y desviación estándar en el caso de cumplirse el supuesto de normalidad y con la mediana y rango intercuartílico si existieron desviaciones importantes respecto a la distribución normal.

Resultados: Se analizaron un total de 26 pacientes tratados con ibrutinib, con una mediana de edad de 76 años (RIQ: 53-88), la mayoría hombres (53,9%). Se produjeron EA en el 46,15% de los pacientes siendo artralgias y alteraciones gastrointestinales las toxicidades más comunes. El 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis como consecuencia de EA y un 3,85% de los pacientes suspendieron definitivamente ibrutinib por toxicidad inaceptable. La SG fue de 61,04 meses (IC95%: 49,2-72,9) y la SLP fue de 56,25 meses (IC95%: 44,54-87,21).

Conclusión: El perfil de efectividad obtenido en la práctica clínica en nuestro centro se muestra inferior al obtenido en los estudios controlados que argumentan la utilización de ibrutinib en monoterapia en el tratamiento de la LLC

Palabras clave: **Ibrutinib, Leucemia linfática crónica, práctica clínica real.**

Effectiveness and safety of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. Experience in real clinical practice.

SUMMARY:

Objective: Evaluation in real clinical practice of the effectiveness and safety of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Method: Observational and retrospective study carried out in a tertiary hospital. Patients diagnosed with CLL who began treatment with ibrutinib from March 2015 to December 2022 were included. The clinical variables studied were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and rate of adverse effects (AE). Patient information was obtained through the electronic medical record. Data were analyzed using the statistical program SPSS v22.0. Quantitative variables were described using the mean and standard deviation if the assumption of normality was met, and with the median and interquartile range if there were significant deviations from the normal distribution.

Results: A total of 26 patients treated with ibrutinib were analyzed, with a median age of 76 years (IQR: 53-88), the majority men (53.9%). AEs occurred in 46.15% of the patients, with arthralgia and gastrointestinal disturbances being the most common toxicities. 19.23% of patients required a dose reduction as a consequence of AEs and 3.85% of patients definitively discontinued ibrutinib due to unacceptable toxicity. OS was 61.04 months (95%CI: 49.2-72.9) and PFS was 56.25 months (95%CI: 44.54-87.21).

Conclusion: The effectiveness profile obtained in clinical practice at our center is shown to be lower than that obtained in controlled studies that support the use of ibrutinib in monotherapy in the treatment of CLL.

Keywords: **Ibrutinib, Chronic lymphatic leukemia, real clinical practice.**

Alejandro Valcuende-Rosique · Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de la Ribera, Carretera de Corbera s/n, Alzira, Valencia, España.
E-mail: valcuende_ale@gva.es

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad oncohematológica caracterizada por una proliferación incontrolada de linfocitos B inmunocompetentes detenidos en una etapa temprana de su diferenciación. La acumulación de los linfocitos B maduros da lugar a un infiltrado en la médula ósea y órganos linfoides que provoca trastornos inmunitarios que acompañan a la enfermedad[1, 2.]

Se trata de la neoplasia hematológica más frecuente en adultos en los países occidentales. Su incidencia es de 5 casos por cada 100.000 habitantes/año incrementándose hasta llegar a los 30 casos por 100.000 habitantes/año en personas mayores de 70 años[3]. La edad media en el momento del diagnóstico es de 68-70 años, siendo más frecuente en varones que en mujeres (ratio varones/mujeres de 2:1)[4].

El 80% de los casos se presenta de manera asintomática, sin embargo, existen múltiples genotipos de LLC que justifican una amplia variabilidad en su pronóstico e importantes diferencias en la presentación clínica, velocidad de progresión, respuesta a terapias y SG.

En lo que respecta al curso clínico, el 50% de los pacientes no presentan progresión de su enfermedad y mantienen una expectativa de vida similar a la población general. Por otro lado, la otra mitad de los pacientes va a precisar tratamiento a lo largo del curso de su enfermedad y su expectativa de vida se verá acortada[5].

En referencia al tratamiento, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH) continúa siendo la única opción curativa conocida, pero se reserva a un grupo muy limitado de pacientes. El tratamiento de la LLC ha variado en los últimos años y recientemente se ha modificado el paradigma terapéutico con la aparición de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) y más recientemente con el uso de agentes más específicos. 5 Entre estas nuevas moléculas destacan los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) como ibrutinib[6], acalabutinib y zanubrutinib, los antagonistas del bcl-2 como venetoclax, los inhibidores de fosfoinositol-3-cinasas (PI3K) como idelalisib, y las terapias celulares (CAR-T)[7].

El estudio del genoma de la LLC tiene un impacto considerable en los resultados clínicos de la enfermedad y ha revelado importantes biomarcadores. En la práctica clínica, deberemos analizar los biomarcadores pronósticos y predictivos al tener importancia en la toma de decisiones clínicas[8].

Los biomarcadores pronósticos reflejan la biología y la historia natural de la LLC, por lo tanto, definen el pronóstico en ausencia de tratamiento. En la práctica clínica, el uso de los biomarcadores pronósticos es limitado pero su implantación podría permitir la identificación de aquellos pacientes apropiados para estudios de intervención temprana[9]. Por otro lado, los biomarcadores predictivos son aquellos que aportan información sobre el posible beneficio de un tratamiento específico y por ende su determinación resulta imprescindible[10-11].

Antes de iniciar tratamiento se considera imprescindible determinar mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) y citogenética convencional las alteraciones genéticas más frecuentes. En concreto, aquellas que se asocian con un mal pronóstico como son la deleción 11q, 17p y cariotipos complejos, así como el estudio mutacional TP53 y la comprobación del estado mutacional de los genes de IGHV[12].

Se iniciará tratamiento en aquellos pacientes con enfermedad activa en base a los criterios establecidos por la International Workshop on CLL. Cabe destacar que no son por sí mismos criterios para iniciar tratamiento la presencia de la delección 17p o la mutación TP53[13]. En lo que respeta a nuestro hospital, el tratamiento farmacológico estará basado en las guías de práctica clínica de la sociedad española de hematología[13] y se individualizará en función de la situación clínica del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo que incluye todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados LLC que iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo de 2015 hasta enero de 2022 en un hospital terciario. Las variables analizadas se agrupan en:

Variables relacionadas con el paciente: fecha de nacimiento, sexo, registro del estadio funcional en el momento del diagnóstico según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[14], antecedentes hematológicos, antecedentes extra hematológicos, factores de riesgo cardiovascular y tratamiento concomitante.

Variables relacionadas con la enfermedad: fecha del diagnóstico, estadio Rai y Binet, estadiaje CLL-IPI, mutación TP53, reordenamiento IGHV, deleción 13q, trisomía cr.12, enfermedad voluminosa (>5cm) y motivos de inicio de tratamiento[15].

Variables relacionadas con el tratamiento: tratamientos previos (nº líneas), tipo de tratamiento previo, trasplante previo, fecha inicio de tratamiento, posología, duración, fecha fin de tratamiento y motivo finalización.

Variables de efectividad: tipo de respuesta (respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP], enfermedad estable [EE] o progresión de enfermedad [PE]), duración de la respuesta, SLP y SG.

Variables de seguridad: tipo de toxicidad, grado de toxicidad, fecha aparición de la toxicidad, necesidad de ajuste de dosis y número de suspensiones del tratamiento por toxicidad.

Como fuente de datos se utilizó la historia clínica electrónica de los pacientes (NouSIS®) y el programa de ABUCASIS (módulo de dispensación).

La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación estándar en el caso de cumplirse el supuesto de normalidad y con la mediana y el rango intercuartílico si existieron desviaciones importantes respecto a la distribución normal. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis univariante de las variables asociadas con la SG y la SLP se evaluó utilizando el método de Kaplan-Meier, comparando las curvas mediante el test log-rank. Se consideró como nivel de significación estadística $p<0,05$. El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante el programa SPSS versión 25.

RESULTADOS

Un total de 26 pacientes con diagnóstico de LLC iniciaron tratamiento con ibrutinib desde marzo de 2015 hasta diciembre 2022. El 53,9% de los pacientes fueron hombres y el 92,3% ECOG 0-1, presentando una mediana de edad superior a los 75 años. Las características demográficas y

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes

		Nº pacientes	Porcentaje
Sexo masculino		14	53,9
ECOG*	**0**	16	61,5
	1	8	30,8
	2	2	7,7
Fit		9	34,5
Antecedentes hematológicos		1	3,8
Antecedentes extrahematológicos		17	65,4
Factores de riesgo cardiovascular		15	57,7
Tratamiento concomitante		24	92,3
Edad (años)		Mediana	76
		Rango	53 - 88

*ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group.

clínicas se resumen en la tabla 1.

Los pacientes fueron clasificados en función del estadio RAI, estadio BINET, LLC-IPI y presencia o ausencia de mutaciones TP53 e IGHV. El estadio RAI 0 (38,5%), estadio BENET A (53,8%) y LLC-IPI alto (30,8%) fueron los más frecuentes en nuestro estudio (tabla 2).

La mediana de duración de la respuesta hasta la fecha de corte fue de 20,3 meses, la mediana de SG de 61,04 meses (IC95%: 49,2-72,9) y la SLP de 56,25 meses (IC95%: 44,54-87,21). Los tipos de respuesta al tratamiento en función del número de línea se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Tipos de respuesta según la línea de tratamiento

Tipo de respuesta	1ª Línea	2ª Línea	3ª Línea	4ª Línea
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
RC	1 (6,25%)	2 (25%)	1(100%)	-
RP	9 (56,25%)	6 (75%)	-	1 (50%)
EE	2 (12,5%)	-	-	-
No evaluados	4 (25%)	-	-	-

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable

Al analizar la correlación del estado mutacional IGHV y la mutación TP53 con la SG mediante el log-rank test, los resultados mostraron la no existencia de una mayor SG en aquellos pacientes con mutaciones TP53 y ausencia de mutación IGHV.

Respecto al perfil de seguridad, un total de 12 pacientes presentaron efectos adversos (46,15%), 11 de ellos de causa extra-hematológica (91,67%) de grado 1-2 y solamente un paciente presentó una reacción adversa de grado 3 tras el tratamiento con ibrutinib que obligó a la retirada del mismo. Los EA más frecuentes fueron artralgias (41,67%), molestias gástricas (25%), linfocitosis transitoria al inicio del tratamiento (19,23%), vértigos (8,33%), toxicidad cutánea (8,33%), toxicidad cardiovascular (8,33%) y neutropenia (8,33%).

Con respecto a las modificaciones en la posología, un 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis a 280mg/24h como consecuencia de EA y un 3,85% de los pacientes suspendieron definitivamente el tratamiento con ibrutinib por toxicidad inaceptable.

Tabla 2: Estadiaje y mutaciones de LLC

Mutaciones		Nº pacientes	Porcentaje
Estadio RAI	**0**	10	38,5
	1	3	11,5
	2	4	15,4
	3	3	11,5
	4	4	15,4
Estadio BINET	**A**	14	53,8
	B	8	30,8
	C	2	2,7
LLC-IPI	**Muy alto**	1	3,8
	Alto	8	30,8
	Intermedio	4	15,4
	Bajo	4	15,4
TP53	**Mutado**	4	15,4
	No mutado	20	76,9
IGHV	**Mutado**	13	59,0
	No mutado	12	46,2
Trisomía 12	**Sí**	6	23,1
	No	16	61,5
Delección 13q	**Sí**	8	30,8
	No	9	34,6

DISCUSIÓN

Los resultados de ibrutinib en LLC obtenidos en nuestro estudio muestran una efectividad en la práctica clínica real al obtener SG que superan los 5 años, sin embargo, estos resultados difieren de los obtenidos en los estudios RESONATE-2 [16]e iLLUMINATE[17].

El estudio RESONATE-2 comparó ibrutinib vs clorambucilo en primera línea de LLC durante un periodo de estudio de 8 años mostrando una tasa de supervivencia a los 7 años del 78% con una mediana de SG y SLP no alcanzada a fecha fin del estudio. El estudio iLLUMINATE comparó la combinación de ibrutinib más obinutuzumab vs clorambucilo más obinutuzumab en primera línea de LLC durante un periodo de estudio de 45 meses. La mediana de SG y SLP no ha sido alcanzada a fecha fin de estudio, siendo la tasa de supervivencia a los 24 meses del 88%.

En los resultados obtenidos en nuestro centro, la SG se sitúa en 61 meses y la SLP en 56 meses, siendo resultados inferiores en comparación con los ensayos clínicos controlados. Es necesario destacar que en el estudio RESONATE-2 se excluyeron los pacientes pretatados y sin mutación del 17p, considerado factor de mal pronóstico y el estudio iLLUMINATE el tratamiento fue una combinación de ibrutinib junto con obintuzumab por lo que los resultados no son completamente extrapolables.

En referencia a las inestabilidades genómicas en nuestro estudio, no se aprecian diferencias significativas de la SLP en pacientes en función del estado mutacional IGHV. Sin embargo, si se encuentran diferencias significativas de la SLP en pacientes con TP53 mutado, los cuales obtuvieron medianas de SLP inferiores, contraponiendo los resultados obtenidos de los estudios RESONATE-2 e iLLUMINATE. En ambos ensayos, la presencia de mutación TP53 y la ausencia de mutación IGHV se consideraron factores

de buen pronóstico, obteniendo medianas de respuesta superiores. Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de ibrutinib en primera línea si están presentes estas alteraciones genéticas[12,13].

Estos resultados pueden deberse a las limitaciones presentes del estudio (pequeño tamaño muestral, corto tiempo de seguimiento y un único centro de reclutamiento de datos). Es necesario mencionar que casi el 50% de los pacientes recibieron ibrutinib en segunda línea o posteriores, por lo que se estiman peores resultados de eficacia en relación a los ensayos clínicos de referencia. Este hecho puede haber contribuido a la obtención de peores medianas de SG y SLP presentes en nuestro estudio.

En relación a la toxicidad, el 46,15% de los pacientes experimentaron algún tipo de EA relacionado con el tratamiento. Los EA más frecuentes: artralgias y molestias gástricas difieren de las observadas en los ensayos controlados: diarrea y tos. Estas diferencias podrían estar debidas al conocimiento del fármaco y la administración de premedicación de forma protocolizada en nuestro centro para evitar las toxicidades descritas en los ensayos.

Con respecto a las modificaciones en la posología, un 19,23% de los pacientes requirieron una disminución de dosis a 280mg/24h como consecuencia de EA, porcentajes que se encuentran en línea respecto con los ensayos controlados (23% y 15%).

Haciendo referencia a la última actualización de las guías del tratamiento de LLC del Grupo español de leucemia linfocitica crónica[13], el algoritmo terapéutico estará condicionado por las mutaciones IGHV, TP53, del (11q) y del (17p).

En el caso de pacientes con ausencia de mutación TP53, el tratamiento de elección está basado en inhibidores de tirosin quinasa (acalabrutinib, ibrutinib) o la combinación de venetoclax junto con obinutuzumab al no existir grandes diferencias entre ambas alternativas terapéuticas. Por otro lado, en aquellos pacientes con presencia de mutación TP53, el tratamiento de elección se constituye por una primera línea terapéutica basada en acalabrutinib o ibrutinib al demostrar mejores tasas de SG y SLP, empleando en segunda línea la combinación de venetoclax junto con obinutuzumab[13,18].

En nuestro hospital se ha utilizado ibrutinib en monoterapia mostrando una buena efectividad y un buen cumplimiento por parte de los pacientes ya que el regímen de dosificación es sencillo y por ello se asocia a una mejor adherencia al tratamiento. Con respecto a ibrutinib a largo plazo, no es posible extraer conclusiones dado el limitado número de pacientes y la alta heterogeneidad de los mismos. Son necesarios más estudios con un mayor tiempo de seguimiento para establecer el impacto del tratamiento en la LLC.

CONCLUSIÓN

El perfil de efectividad obtenido en la práctica clínica en nuestro centro se muestra inferior al obtenido en los estudios controlados que argumentan la utilización de ibrutinib en monoterapia en el tratamiento de la LLC.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Galton DAG. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. Can Med AssocJ 1966; 94:1005-10.
2. Dameshek W. Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 1967; 29: 566-84.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. Mar 2010.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, AltekruseSF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. Bethesda, MD:National Cancer Institute; 2015.
5. Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia: present status. Ann Oncol. 1995; 6(3):219-35.
6. Ficha técnica EMA de Ibrutinib (Imbruvica®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_es.pdf
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008; 111 (12): 5446-5456.
8. Ballman KV. Biomarker: predictive or prognostic? J Clin Oncol. 2015; 33(33):3968-3971. 9.
9. Minden M. Is it time to redefine prognostic and predictive in oncology? J Clin Oncol. 2016;34(14):1702-1703.
10. Vardi A, Agathangelidis A, Sutton LA, Ghia P, Rosenquist R, Stamatopoulos K. Estudios inmunogenéticos de la leucemia linfocítica crónica: revelaciones y especulaciones sobre la ontogenia y la evolución clínica. Cáncer Res. 2014;74(16):4211-4216.Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. 2015;100(12):1495–507.
11. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2017;2017(1):329–37.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al.Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemiaupdating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines.Blood.2008;111:5446–56.
13. Guías de tratamiento de la LLC. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Disponible en:https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones Último acceso: Enero 2022.
14. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med.2011;365:2497–506.
15. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and ¨ survival inchronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26): 1910-1916.
16. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3440-3450.
17. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56.
18. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, LoscertalesPueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) [Internet]. 2017;148(8):381.e1-381.e9.

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

Prescripción de sólidos orales que requieren manipulación en pediatría

Botero Aguirre JP[1,2], Díaz Giraldo J[1], Arnedo Naranjo LE, Rodas Sosa LM[1], Arciniegas Delgado AC[1], Restrepo Hamid AM[1]
1. Departamento de Servicios Farmacéuticos, Sección de Farmacia Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
2. Grupo de Investigación Clínica HPTU

Fecha de recepción: 14/03/2023 - Fecha de aceptación: 5/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400008

RESUMEN

Objetivo: Describir la frecuencia de prescripción de dosis de medicamentos en cantidades inferiores a la presentación comercial (fracciones) en unidades de atención de pacientes pediátricos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo conducido en un hospital universitario con 547 camas, de las cuales 105 (19.19%) son pediátricas. Se incluyeron todas las prescripciones realizadas durante 2022 en servicios de hospitalización, cuidado crítico y urgencias, en menores de 18 años que corresponden a sólidos orales (tabletas, cápsulas y grageas). De cada prescripción se extrajo el nombre del medicamento y la posología (dosis, frecuencia, vía de administración y duración). Los medicamentos fueron agrupados por el segundo nivel (subgrupo terapéutico) de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC). Para cada prescripción se calculó si la dosis prescrita corresponde a la forma farmacéutica completa y calculó el porcentaje de fracción prescrita (dosis prescrita/concentración de la forma farmacéutica x 100%).

Resultados: Durante 2022 se realizaron 105,257 prescripciones de 337 medicamentos en pacientes menores de 18 años, de las cuales 11,672 (11.10%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, cápsula o gragea. Se prescribieron dosis fraccionadas de 201 (59.64%) medicamentos en 4005 oportunidades (34.31%). Los diuréticos son el subgrupo terapéutico más prescritos en fracciones (16.60%) y las fracciones más utilizadas son mitad (0.5) y un cuarto (0.25).

Conclusión: La prescripción de sólidos orales que requieren manipulación es común en la población pediátrica, principalmente para extraer la mitad o un cuarto de la dosis de los subgrupos terapéuticos diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos.

Palabras clave: **Pediatría, Prescripción de Medicamentos, Administración Oral.**

Prescription of oral solids requiring manipulation in pediatrics

SUMMARY:

Objective: To describe the frequency of drug prescription in quantities lower than the commercial presentation (fractions) in pediatric patient care units.

Methods: Retrospective observational study conducted in a university hospital with 547 beds, of which 105 (19.19%) are pediatric beds. All prescriptions made during 2022 in inpatient, critical care and emergency departments, in patients under 18 years old corresponding to oral solids (tablets, capsules and dragees), independent of their form of release, were included. The name of the drug and the posology (dose, frequency, route of administration and duration) were extracted from each prescription. The drugs were grouped by the second level (therapeutic subgroup) of the Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification (ATC). For each prescription, we calculated whether the prescribed dose corresponded to the complete dosage form and calculated the percentage of prescribed fraction (prescribed dose/drug form concentration x 100%).

Results: During 2022, 105,257 prescriptions were made in patients under 18 years of age, of which 11,672 (11.10%) corresponded to the pharmaceutical form tablet and capsule of 337 drugs. Fractionated doses of 201 (59.64%) medications were prescribed on 4005 occasions (34.31%). Diuretics are the most prescribed therapeutic subgroup in fractions (16.60%) and the most used fractions are half (0.5) and one quarter (0.25).

Conclusion: Prescription of oral solids requiring manipulation is common in the pediatric population, mainly to draw half or a quarter of the dose of the therapeutic subgroups diuretics, antiepileptics and antipsychotics.

Keywords: **Pediatrics, Drug Prescriptions, Oral Drug Administration.**

JP Botero Aguirre · Calle 78B #69-240, Medellín
Mail: jpbotero@hptu.org.co

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos por vía oral es la forma más frecuente de introducción de fármacos en el organismo debido a la facilidad de uso, adherencia, costo-efectividad y menor complejidad de formulación; se estima que las formulaciones orales representan el 90% de todas las formas farmacéuticas comercializadas para uso humano[1]. Las formas más comunes de administración oral son líquidas y sólidas, siendo éstas últimas las preferidas en diversas poblaciones de pacientes[2].

La población pediátrica representa un desafío para la administración de sólidos orales. La variabilidad fisiológica, el crecimiento continuo, cambios relacionados con el desarrollo, la aceptabilidad de la forma farmacéutica y el sabor son factores a considerar en esta población[3]. Adicionalmente, La limitada disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas para la población pediátrica, como minitabletas o impresión 3D, implica que en la práctica clínica la manipulación sea frecuente, incluso en escenarios donde hay disponibilidad de preparados magistrales[3–8]. La manipulación de medicamentos incluye, entre otras cosas, partir, triturar o suspender comprimidos, y abrir cápsulas y suspender el contenido en líquidos[3].

Las formas farmacéuticas sólidas más comunes son los comprimidos y las cápsulas. En el primer caso, la presencia de ranura implica que puede ser fraccionado en dosis más pequeñas[9] y las cápsulas requieren la extracción de la dosis adecuada del medicamento (generalmente polvo, gránulos o líquido) para diluir en alimentos o bebidas antes de su administración[8], sin embargo, se ha descrito alta variabilidad en términos de exactitud de la dosis y uniformidad de peso, independiente del método de manipulación utilizado[10–12]. La manipulación tiene consecuencias potenciales en la farmacocinética, farmacodinamia y se ha descrito como un factor de riesgo de errores de medicación y eventos adversos[13].

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) han señalado en sus directrices que, en general, no se debe partir una tableta a menos que se indique específicamente en la información del producto; la farmacopea europea incluye un test de subdivisión de tabletas[14] y la FDA dispone de una guía para el ranurado de tabletas[15]; sin embargo, el concepto de ranurado de tabletas no es bien comprendido aún y en el caso de Colombia, la agencia reguladora de medicamentos (INVIMA) no lo contempla.

A pesar de los avances en la dimensión teórica de esta práctica, la manipulación de sólidos orales sigue siendo una práctica común en muchos entornos de atención médica. En este artículo, describimos la frecuencia de prescripción de dosis de medicamentos en cantidades inferiores a la presentación comercial (fracciones) en unidades de atención de pacientes pediátricos que en la práctica asistencial se traduce en manipulación de las fracciones más utilizadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio observacional retrospectivo conducido en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia), hospital universitario con 547 camas, de las cuales 105 (19.19%) son de cuidado a pacientes menores de 18 años: 78 camas de hospitalización general, 14 camas de cuidado intensivo pediátrico, 9 camas son de neonatos (5 cuidado intensivo, 2 cuidado intermedio y 2 cuidado básico) y 4 camas de cuidado intermedio pediátrico.

Criterios de inclusión y exclusión:

Todas las prescripciones realizadas durante 2022 en pacientes menores de 18 años, en servicios de hospitalización, cuidado crítico y urgencias, que correspondan a sólidos orales (tabletas, cápsulas y grageas) fueron incluidas, independientes de su forma de liberación. De cada prescripción se extrajo el nombre del medicamento y la posología (dosis, frecuencia, vía de administración y duración).

En este estudio se define manipulación de medicamentos como las prescripciones que implican fraccionar, partir o abrir cápsulas para extraer un porcentaje de la dosis completa contenida en la forma farmacéutica y no se cuentan como manipulaciones los sólidos orales enteros para administración por sonda u otro medio.

Análisis de datos:

Los medicamentos fueron agrupados por el segundo nivel (subgrupo terapéutico) de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC). Para cada prescripción se identificó si la dosis prescrita correspondía a la forma farmacéutica completa y se calculó el porcentaje de manipulación (número de prescripciones cuya dosis no corresponde a la forma farmacéutica completa/total de prescripciones). Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de subgrupo terapéutico y de cada medicamento, además, para las prescripciones que no corresponden a la forma farmacéutica entera, se calculó el porcentaje de fracción prescrita (dosis prescrita/concentración de la forma farmacéutica x 100%; por ejemplo: si una tableta es de 100 mg y se prescribió 50 mg, el porcentaje prescrito es 50%).

RESULTADOS

Durante 2022 se realizaron 105,257 prescripciones de 337 medicamentos en pacientes menores de 18 años, de las cuales 11,672 (11.10%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, cápsula o gragea. Se prescribieron dosis fraccionadas de 201 (59.64%) medicamentos en 4005 oportunidades (34.31%), dentro de los cuales 24 fueron prescritos en su totalidad en fracciones y 50 medicamentos fueron prescritos más del 50% de las veces en fracciones. Los diuréticos son el subgrupo terapéutico más prescritos en fracciones (16.60%), seguidos de antiepilépticos (11.91%) y antipsicóticos (11.01%) (Tabla 1). De las 4005 prescripciones en fracción, 3772 (94.18%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, 210 (5.24%) a cápsula y el 23 (0.58%) a gragea. El 80.42% de las prescripciones fraccionadas se realizó en fracciones dentro de un rango de 0.1 y 2.5 veces la presentación comercial (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que evalúa la frecuencia de manipulación desde la prescripción médica de dosis inferiores a la contenida en la forma farmacéutica. Estudios que han utilizado otras metodologías han encontrado resultados similares; en un estudio que utilizó observación directa en las unidades

Tabla 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos por subgrupo terapéutico.

Código ATC segundo nivel	Subgrupo terapéutico	n	%	Principio activo (n)
C03	Diuréticos	665	16.60	Hidroclorotiazida (301), Furosemida (197), Espironolactona (167)
N03	Antiepilépticos	477	11.91	Fenobarbital (246), Vigabatrina (80), Valproato de sodio (30), Clonazepam (27), Levetiracetam (25), Topiramato (17), Pregabalina (15), Lacosamida (12), Lamotrigina (10), Carbamazepina (6), Oxcarbazepina (5), Gabapentina (4)
N05	Antipsicóticos	441	11.01	Lorazepam (151), Clobazam (134), Quetiapina (70), Aripiprazol (28), Risperidona (21), Melatonina (16), Olanzapina (15), Hidroxicina (4), Amisulpirida (1), Sulpiride (1)
A04	Antieméticos	329	8.21	Ondansetron (329)
N02	Analgésicos	303	7.57	Acetaminofen (209), Ácido acetilsalicílico (51), Dipirona (29), Hidromorfona (8), Tramadol (6)
C02	Antihipertensivos	255	6.37	Clonidina (179), Minoxidil (46), Prazosina (26), Bosentan (4)
N07	Otros sistema nervioso central	239	5.97	Metadona (227), Piridostigmina (11), Flunarizina (1)
H02	Corticosteroides de uso sistémico	197	4.92	Prednisolona (176), Hidrocortisona (15), Fludrocortisona (5), Deflazacort (1)
A03	Medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales	142	3.55	Hioscina butilbromuro (61), Domperidona (60), Metoclopramida (17), Propinox (2), Alizapride (1), Trimeburina (1)
N06	Psicoanalépticos	113	2.82	Sertralina (63), Escitalopram (33), Trazodona (6), Metilfenidato (3), Mirtazapina (2), Amitriptilina (2), Imipramina (2), Atomoxetina (1), Fluvoxamina (1)
J01	Antibacterianos de uso sistémico	88	2.20	Ciprofloxacina (26), Amoxicilina/Clavulánico (15), Ampicilina/Sulbactam (11), Levofloxacina (10), , Nitrofurantoína (7), Azitromicina (5), Cefalexina (4), Cefuroxima (3), Amoxicilina (2), Doxiciclina (2), Trimetoprim/Sulfametoxazol (2), Claritromicina (1)
C08	Bloqueadores de los canales de calcio	80	2.00	Amlodipino (79), Nifedipino (1)
J05	Antivirales de uso sistémico	74	1.85	Oseltamivir (65), Valganciclovir (4), Raltegravir (2), Abacavir/Lamivudina (1), Nevirapina (1), Valaciclovir (1)
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	63	1.57	Enalapril (50), Losartan (7), Captopril (6)
S01	Oftalmológicos	61	1.52	Acetazolamida (61)
M01	Productos antiinflamatorios y antireumáticos	49	1.22	Ibuprofeno (46), Naproxeno (3)
A11	Vitaminas	44	1.10	Tiamina (18), Piridoxina (10), Vitamina A (9), Vitamina E (6), Vitamina C (1)
C07	Agentes beta bloqueadores	40	1.00	Propranolol (14), Carvedilol (15), Metoprolol tartrato (11)
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	38	0.95	Difenhidramina (11), Fexofenadina (9), Dimenhidrinato (7), Cetirizina (4), Loratadina (4), Desloratadina (2), Clemastina (1)
A02	Medicamentos para trastornos relacionados con la acidez	34	0.85	Omeprazol (14), Carbonato de calcio (9), Sucralfato (7), Esomeprazol (4)
M03	Relajantes musculares	32	0.80	Baclofeno (22), Tizanidina (10)
M04	Preparaciones antigota	30	0.75	Alopurinol (28), Colchicina (2)
A07	Antidiarreicos, antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales	27	0.67	Loperamida (21), , Rifaximina (4), Mesalazina (2)
A05	Terapia biliar y hepática	24	0.60	Ácido ursodesoxicólico (24)
A16	Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo	20	0.50	L-Carnitina (20)
L04	Inmunosupresores	20	0.50	Azatioprina (11), Sirolimus (4), Tacrolimus (2), Ciclosporina (2), Micofenolato mofetilo (1)
P01	Antiprotozoarios	17	0.42	Cloroquina (5), Tinidazol (4), Metronidazol (3), Primaquina (2); Hidroxicloroquina (2), Nitazoxanida (1)
R03	Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias	14	0.35	Montelukast (14)
H03	Hormonas de la tiroides	14	0.35	Levotiroxina (9), Metimazol (5)
B01	Antitrombóticos	9	0.22	Warfarina (9)
A12	Suplementos minerales	9	0.22	Óxido de magnesio (5), Carbontato de calcio/Vitamina D (3), Citrato de potasio (1)

Continuación Tabla 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos por subgrupo terapéutico.

Código ATC segundo nivel	Subgrupo terapéutico	n	%	Principio activo (n)
B03	Antianémicos	8	0.20	Ácido fólico (8)
G04	Urológicos	8	0.20	Tolterodina (4), Sildenafil (3), Oxibutinina (1)
J02	Antimicóticos de uso sistémico	7	0.17	Voriconazol (4), Fluconazol (3)
G01	Agentes antiinfecciosos y antisépticos de uso ginecológico	6	0.15	Clindamicina (6)
L01	Agentes antineoplásicos	5	0.12	Hidroxiurea (5)
C01	Agentes cardiovasculares	5	0.12	Amiodarona (5)
J04	Antimicobacterianos	5	0.12	Isoniazida (4), Clofazimina (1)
A06	Laxantes	3	0.07	Bisacodilo (2), Prucaloprida (1)
V03	Otros productos terapéuticos	3	0.07	Sevelamer (3)
C10	Agentes para el tratamiento de las dislipidemias	2	0.05	Gemfibrozilo (1), Omega-3 (1)
N04	Antiparkinsonianos	2	0.05	Biperideno (2)
B02	Antihemorrágicos	1	0.02	Ácido tranexámico (1)
A10	Preparados hipolipemiantes	1	0.02	Metformina (1)
D01	Antifúngicos para uso dermatológico	1	0.02	Terbinafina (1)
Total		4005	100	

Tabla 2. Fracciones prescritas.

Fracción	n	%
0.5	1303	32.53%
0.25	474	11.84%
1.5	211	5.27%
0.2	187	4.67%
0.4	168	4.19%
0.3	125	3.12%
0.6	123	3.07%
0.1	111	2.77%
0.8	99	2.47%
0.125	92	2.30%
0.75	91	2.27%
0.375	72	1.80%
2.5	64	1.60%
0.15	61	1.52%
0.16	40	1.00%
Otras	784	19.58%
Total	4005	100

de atención a pacientes pediátricos[3] se identificó que de 640 preparaciones de medicamentos observadas en 193 pacientes, 237 (37%) fueron manipuladas. Otro estudio que combinó encuesta a padres y cuidadores de pacientes ambulatorios y observación a enfermería en unidades de atención de pacientes pediátricos concluyó que la manipulación ambulatoria se realizó en 169 de 571 administraciones (30%) y en 42 de 115 observaciones directas (37%)[16].

Las tabletas fueron la forma farmacéutica más prescrita para manipulación (94.18%). Este resultado es consistente a los reportados en otros estudios[3,4,6], donde las tabletas representan entre el 62 y 73% de las manipulaciones. La diferencia podría estar explicada debido a que en este estudio sólo se incluyeron prescripciones de sólidos orales en las cuales la dosis no corresponde a la forma farmacéutica completa, excluyendo casos donde la dosis corresponde a la forma farmacéutica completa pero debe ser manipulada por condiciones clínicas del paciente, como por ejemplo una sonda o dificultad para deglutir o enmascarar el sabor[16].

Los diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos fueron los subgrupos terapéuticos más prescritos para manipulación. Los antiepilépticos han sido reportados también en otros estudios como un subgrupo frecuente en manipulación[3,4,6,17], debido a que es común que su uso en población pediátrica se haga por fuera de indicación (off-label) y a la necesidad de dosis pequeñas de titulación; los diuréticos en este estudio son los más frecuentes pero no son un grupo frecuente en los estudios previamente citados, esto podría ser explicado por diferencias en las poblaciones de

pacientes atendidas, por ejemplo en el estudio de Zahn[3] fueron observadas 2 unidades de hospitalización general, una de especializada en enfermedades infecciosas y gastroenterológicas (23 camas) y la otra sala está especializada en neuropediatría y enfermedades metabólicas (23 camas).

La prescripción más frecuente que involucra manipulación se realiza para extraer la mitad de la dosis y agrupa las fracciones 0.5, 1.5 y 2.5 de la forma farmacéutica y en segundo lugar para extraer un cuarto (0.25) de la forma farmacéutica; este resultado es consistente con el reportado en un estudio que también combinó observación directa y cuestionario a personal de enfermería[6]. Un hallazgo llamativo consiste en evidenciar fracciones diferentes a 0.5 o 0.25, como por ejemplo 0.2, 0.3 o 0.4, que en la práctica son cantidades más difíciles de calcular y podrían implicar menor precisión en la dosis prescrita a los pacientes.

Este estudio se diseñó para determinar la frecuencia con la que se prescriben medicamentos que posteriormente deben ser manipulados antes de su administración e identificar prioridades para investigaciones futuras, por esta razón se escogieron las prescripciones en lugar de métodos como observación directa, además de que disponer de un tamaño muestral grande permite evidenciar de forma indirecta la frecuencia con la que el personal de enfermería se enfrente a manipulación de sólidos orales en su ejercicio profesional.

CONCLUSIÓN

La prescripción de sólidos orales que requieren manipulación es común en la población pediátrica, principalmente para extraer la mitad o un cuarto de la dosis de los subgrupos terapéuticos diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. Advances in Oral Drug Delivery. Front Pharmacol. 19 de febrero de 2021;12:618411.
2. Sastry, S.V.; Nyshadham, J.R.; Fix, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery—A review. Pharm. Sci. Technol. Today 2000, 3, 138–145.
3. Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. Pharmaceutics. 23 de junio de 2020;12(6):583.
4. Bjerknes, K.; Bøyum, S.; Kristensen, S.; Brustugun, J.; Wang, S. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice. Acta Paediatr. 2017, 106, 503–508.
5. Nunn, A.; Richey, R.; Shah, U.; Barker, C.; Craig, J.; Peak, M.; Ford, J.; Turner, M. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. Eur. J. Hosp. Pharm. 2012, 20, 3–7.
6. Richey, R.H.; Shah, U.; Peak, M.; Craig, J.; Ford, J.L.; Barker, C.E.; Nunn, A.; Turner, M. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatr. 2013,13, 81.
7. Cuzzolin, L.; Atzei, A.; Fanos, V. Off-Label and Unlicensed Prescribing for Newborns and Children in Different Settings: A Review of the Literature and a Consideration about Drug Safety. Expert Opin. Drug Saf. 2006, 5, 703–718.
8. Binson G, Sanchez C, Waton K, Chanat A, Di Maio M, Beuzit K, et al. Accuracy of Dose Administered to Children Using Off-Labelled or Unlicensed Oral Dosage Forms. Pharmaceutics. 2 de julio de 2021;13(7):1014.
9. Green G, Berg C, RIVM— Dirk M. Barends. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets. 2009 [citado 28 de febrero de 2023]; Disponible en: http://rgdoi.net/10.13140/2.1.4057.6807
10. Brustugun, J.; Notaker, N.; Paetz, L.H.; Tho, I.; Bjerknes, K. Adjusting the dose in paediatric care by dispersing fragments of four different aspirin tablets. Acta Paediatr. 2020.
11. Brustugun, J.; Notaker, N.; Paetz, L.H.; Tho, I.; Bjerknes, K. Adjusting the dose in paediatric care: Dispersing four different aspirin tablets and taking a proportion. Eur. J. Hosp. Pharm. 2019, 10, 1136.
12. Rosenberg, J.M.; Nathan, J.P.; Plakogiannis, F. Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets. J. Am. Pharm. Assoc. 2002, 42, 200–205.
13. Bellis, J.R.; Kirkham, J.J.; Thiesen, S.; Conroy, E.J.; Bracken, L.E.; Mannix, H.L.; Bird, K.A.; Duncan, J.C.; Peak, M.; Turner, M.A.; et al. Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: A Nested Case? Control Study of Inpatients in a Pediatric Hospital. BMC Med. 2013, 11, 238.
14. Council of Europe. European Pharmacopoeia. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007. Tablets; p. 748-750.
15. Guidance for Industry - Tablet Scoring: Nomenclature, labeling, and data for evaluation. Food and Drug Administation, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Department of Health and Human Services (2013).
16. van der Vossen AC, Al-Hassany L, Buljac S, Brugma JD, Vulto AG, Hanff LM. Manipulation of oral medication for children by parents and nurses occurs frequently and is often not supported by instructions. Acta Paediatr. agosto de 2019;108(8):1475-81.
17. Kuchenbuch, M.; Chemaly, N.; Henniene, K.M.; Kaminska, A.; Chiron, C.; Nabbout, R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. Epilepsy Behav.E B 2018, 82,133–139.

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

Facing the Burden of Cardiovascular Diseases in Latin America: A Case Report of an In-Service Specialist Training to Clinical Pharmacists in Brazil

Einsfeld,L.[1] **Floriano dos Santos, J.A.**[2] **Fagundes, M.L.** [3]
1. Clinical Pharmacy Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brazil.
2. Jephesson Alex Floriano dos Santos, Clinical Pharmacy Division, Surgical Intensive Care Unit, Federal University of Paraná Hospital de Clínicas.
3. Marlise Lara Fagundes, Canoas Healthcare Foundation (Fundação Municipal de Saúde de Canoas)

Fecha de recepción: 4/04/2023 - Fecha de aceptación: 28/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400009

SUMMARY
Introduction: Cardiovascular diseases are the leading causes of mortality in Brazil, and cardiology specialized pharmacists can contribute to improve patients outcomes, in a variety of settings. This study aims to describe a seminal in-service training program in Cardiology, targeting newly hired pharmacists with no prior experience in the area.
Methods: Two generalist pharmacists received a 60-day training consisting of 3 phases (theoretical classes, pharmacist *'shadowing'* and supervised practice) with a former cardiology pharmacist. Evaluation of the program was carried out: December 20 to May 21 pharmacists' interventions were retrospectively analyzed and categorized.
Results: Following the training program, each trainee attended a mean of 75.7 ± 13.3 hospitalizations per month, with half of the patients receiving at least 1 intervention in their pharmacotherapy, suggested by the pharmacist.
Conclusion: The proposed in-service program may represent a feasible option to general pharmacist's and institutions in need for specialized training in cardiology.

Keywords: **cardiovascular, pharmacist, pharmacy education, pharmaceutical care, team-based care, training**

Enfrentando Enfermedades Cardiovasculares en Latinoamerica: Reporte de Caso de Capacitación en Servicio para Farmacéuticos Clínicos Especialistas en Brasil

RESUMEN:
Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en Brasil, y los farmacéuticos especialistas en cardiología pueden contribuir a mejorar los resultados de los pacientes, en una variedad de escenarios. Este estudio tiene como objetivo describir un programa seminal de capacitación en servicio, en el área de Cardiología, dirigido a farmacéuticos recién contratados sin experiencia previa. Métodos: Dos farmacéuticos generalistas recibieron una formación de 60 días que constaba de 3 fases (clases teóricas, seguimiento del farmacéutico y práctica supervisada) con un farmacéutico especialista en cardiología. Se realizó la evaluación del programa: de diciembre 2020 a mayo 2021 se analizaron y categorizaron retrospectivamente las intervenciones de los farmacéuticos. Resultados: Siguiendo el programa de formación, cada practicante atendió una media de 75,7 ± 13,3 hospitalizaciones al mes, recibiendo la mitad de los pacientes al menos una intervención en su farmacoterapia, sugerida por el farmacéutico. Conclusión: El programa en servicio propuesto puede representar una opción factible para los farmacéuticos generales y las instituciones que necesitan farmacéuticos con capacitación especializada en cardiología.

Palabras clave: **cardiovascular, farmacéutico, educación farmacéutica, atención farmacéutica, atención en equipo, formación.**

Lidia Einsfeld · Clinical Pharmacy Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. ORCiD#: 0000-0002-5222-233X
Postal code: Ramiro Barcelos Street, 2350 – room 935, Porto Alegre, RS, Brazil. 90035-003
leinsfeld@hcpa.edu.br; l.einsfeld@gmail.com

INTRODUCTION

Advanced and specialist development is one of International Pharmaceutical Federation (FIP) Development Goals for the decade ahead, reinforcing the need for specific skills and specialized competencies [1] . In Brazil, despite the burden of cardiovascular diseases (CVDs), the multidisciplinary teams still cater to professionals with specific training in cardiovascular care.

In cardiac transplantation, for example, a recent study showed that only 56.2% of Brazilian heart transplant centers can count with a pharmacist as part of their multidisciplinary teams; and in those centers, none of the pharmacists had specific training in any level, with a majority declaring to have started their activities without previous experience [2] . These data point to an unmet need of Brazilian cardiology institutions: hiring pharmacists who need to learn in practice, without training or previous experience, how to develop their clinical activities to patients with CVDs, without training or having previous experience in the area.

This case report aims to describe a seminal in-service training program in Cardiology, targeting newly hired pharmacists with no prior training, in southern Brazil.

The program was developed in a 900-bed tertiary academic hospital, counting on a Cardiology service that attends an average of 140 hospitalizations per month. Cardiology patients are distributed through diverse multidisciplinary teams (general cardiology, heart failure, cardiovascular surgery, heart transplant and cardiovascular emergencies); and alongside with cardiology wards, the hospital also relies on a coronary unit and a cardiac intensive care unit.

METHODS

This is an observational study that evaluated a training program through the participation of a clinical pharmacist in the cardiology teams. Two generalist pharmacists have been hired and a 60-day training was ensued with a former cardiology pharmacist.

The study period was:

- Training program: October to November 2020.
- Retrospective analysis of the interventions performed between December 2020 and May 2021.

The training process was evaluated through the records of pharmaceutical interventions (PI) in the prescriptions of patients' admissions, hospitalization follow-up and discharge, after 30, 60, 90 and 180 days after training.

Figure 1 summarizes stages of the training program and its descriptions.

Interventions were categorized according to the PCNE Classification V 9.1 [3]. Data were analyzed by descriptive statistical analysis.

This project was approved by the institutional ethical board (CEP/HCPA), protocol #866904823.7.0000.5327, report #5.932.166.

RESULTS

Following the end of training, 908 patients were assisted by the pharmacy trainees in the cardiology teams and wards, a mean of 75.7 ± 13.3 hospitalizations per month, during the study period. There was an increase in the PIs per patient in the periods of 30, 60, 90 and 180 days: 0.45, 0.42, 0.55 and 0.57; as described in Figure 2. Half of the patients receiving at least 1 PI made in their pharmacotherapy, suggested by the clinical pharmacist (total mean of 0.5 ± 0.07 PI/hospitalization). The most frequent causes of drug-related problems (that consequently triggered interventions) were medication reconciliation problems (21.3%), drug dosage too high (15%) and indication without/with insufficient treatment (13.2%), as described in Table 1. Intervention acceptance reached a mean rate of 88.87%.

DISCUSSION

From our knowledge, this is the first in-service cardiology training devoted to pharmacists, in our country, despite the aforementioned Brazilian residency programs.

In Brazil there is still no regulatory recognition of advanced competences and specialization in the area of cardiology

Figure 1. Phases of the In-Service Pharmacist Program Training in Cardiology

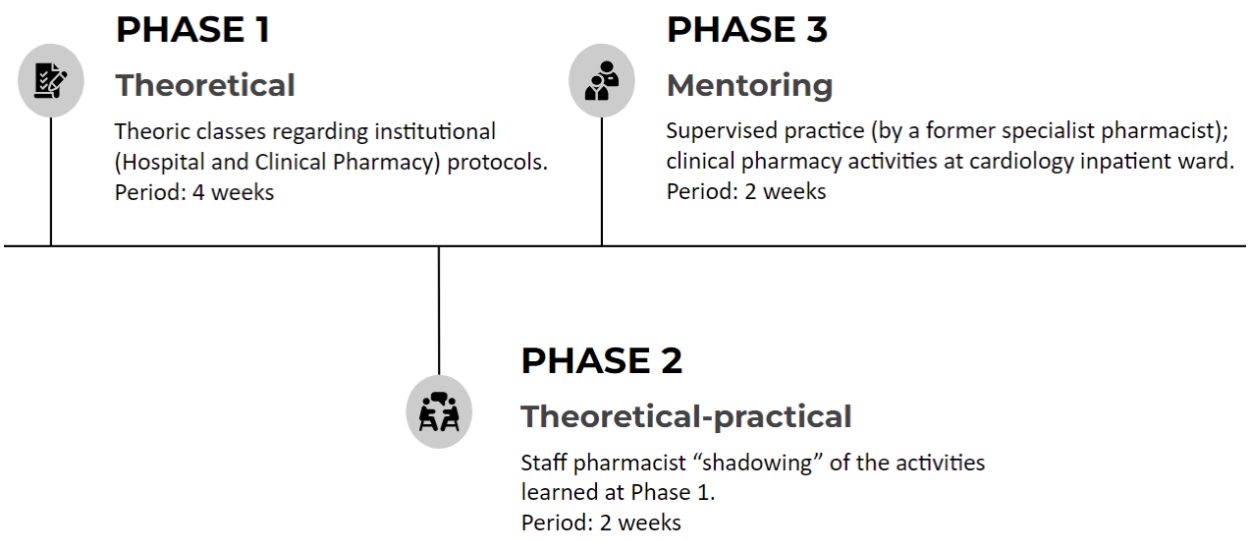


Table 1. Types and frequencies of causes for drug-related problems that followed pharmacist interventions

Causes*	n (%)
Medication reconciliation problem	68 (21.3%)
Drug dose of a single active ingredient too high	48 (15.0%)
No or incomplete drug treatment in spite of existing indication	42 (13.2%)
Drug dose too low	37 (11.6%)
No indication for drug	22 (6.9)%
Dosage regimen not frequent enough / too frequent	14 (4.4%)
Dose timing instructions wrong, unclear or missing	13 (4.1%)
Drug administered via wrong route by a health professional	13 (4.1%)
Other causes	62 (19.4%)
Total	312 (100.0%)

*Pharmaceutical Care Network Europe Drug Related Problem classification version 9.1 (2021)

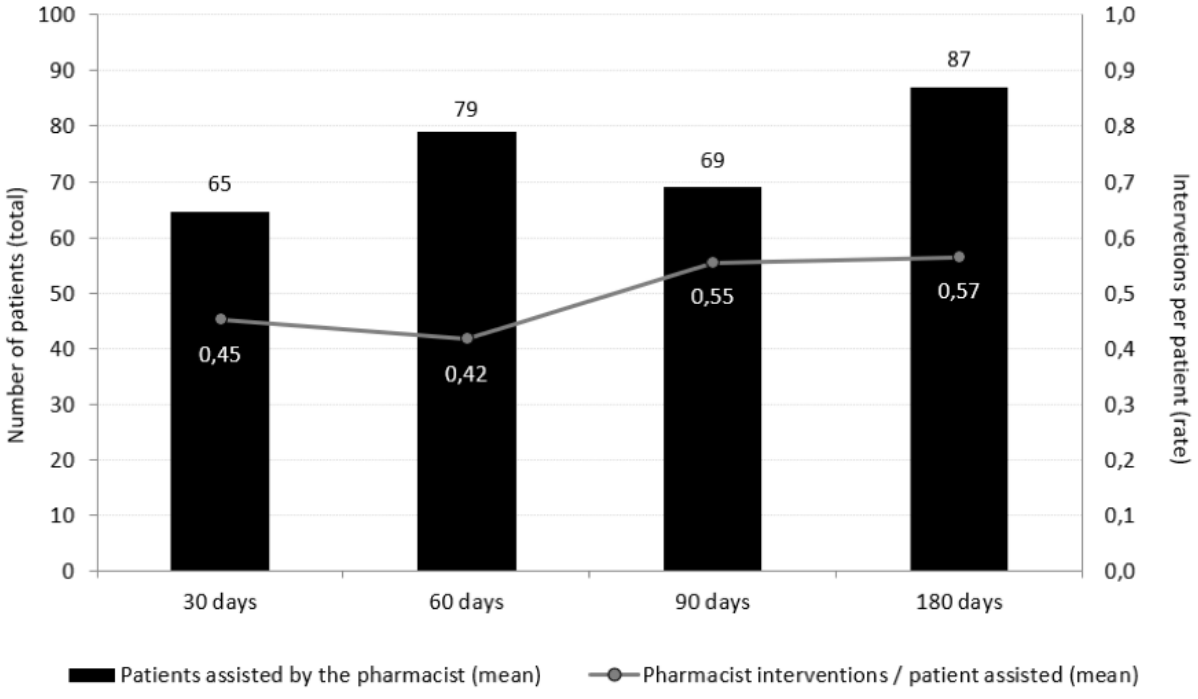
clinical pharmacy. In addition, there are only 10 cardiology pharmacy residency programs in Brazil [4]. Moreover, CVDs are the leading causes of death in Brazil (27.3%), which has been increasing over the last decades, a result of population aging [5], and being responsible for high health costs [6,7]. Remarkably, CVD burden is unequal towards different Brazilian regions, varying according to their socioeconomic status [8]. In addition, despite the access to CVD pharmacotherapy being publicly funded and provided for free to patients, limited health literacy remains a challenge to overcome.

Pharmacists have an important role in adherence improvement [9], and patients with CVDs are essentially at significant risk for medication errors and adverse drug events due to their poly-pharmacy [10]. Previous studies demonstrated the potential of patient education, discharge orientation and reconciliation performed by pharmacists, on cardiovascular clinical outcomes [11]. (Ho *et al.*, 2014). Whether achieving blood pressure control, reducing heart failure hospitalizations or improving CVD risk factor management [12,13,14]; pharmacists are uniquely positioned to play a role in the management of such challenging patients and contribute to multidisciplinary cardiology teams.

To amplify pharmacists' contribution in the cardiovascular outcomes, specific training is needed. In the United States, for example, cardiology specialization is a board certified field of specialization and strategies are being promoted to share opportunities for integrating clinical pharmacists into a team-based care model (Dunn *et al.*, 2015). The International Pharmaceutical Federation has defined the Advanced and Specialist Development as the Development Goal number 4 for the decade ahead, aiming to globally have *"education and training infrastructures in place for the recognised advancement of the pharmaceutical workforce as a basis for enhancing patient care and health system deliverables"* (International Pharmaceutical Federation, 2022).

To achieve this, one of the mechanisms is the systematic use of professional programs, systems and structures as markers of advancement and expertise. In this case report, we present a proposal of an in-service training, focused on utilizing the expertise already developed inside an institution, valuing the expertise of professionals who have been in the area for a few years to train and mentor new colleagues without prior experience: a 5-year experienced professional trained two other clinical pharmacists in a 3-phase 60-days training programme and the results of trainee's pharmacotherapy recommendations were analyzed. Because the subjects did not have previous experience in the area, no measurements were taken prior to

Figure 2. Pharmacist participation on drug adjustments and pharmacotherapy interventions in 30, 60, 90 and 180 days following Cardiology In-Service Training



training, for comparison purposes. However, we observed that after the end of training, the higher are PI ratios, data that can possibly infer a higher empowerment of pharmacists on cardiovascular care and treatments (Figure 2).

CONCLUSION

The proposed in-service training program presented in this study represents a feasible option to the general pharmacist's need for training in cardiology, focused on graduated pharmacists with no previous experience in the area. New studies can be carried out to verify the effectiveness of this proposed training program to other clinical pharmacy areas, or even in cardiology subspecialties.

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

BIBLIOGRAPHY

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals Report 2021: Setting goals for the decade ahead [Internet]. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022 [cited 2023 April 4]. Available at: https://www.fip.org/file/5095
2. Einsfeld L, Hastenteufel LCT, Taber D, Clausell N, Goldraich LA. Challenges for expansion of thoracic transplant clinical pharmacy in a developing country: comparison with U.S. accredited centres and call for action. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2021;7:588–591. https://doi.org/10.1111/jcpt.13577
3. Pharmaceutical Care Network Europe Association [Internet]. The PCNE Classification V 9.1 [cited 2023 April 4]. Available at: https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf
4. Federal Pharmacy Council [Internet]. Residency Hub [cited 2023 April 4]. Available at: https://comunicacaocff.wixsite.com/residencia/mapa-das-residencias-
5. Ribeiro AL, Duncan BB., Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016;133(4):422–433. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727
6. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. Journal of the American College of Cardiology. 2020;76(25):2982–3021. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010
7. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. Arq. Bras. Cardiol. 2020;115(3):308-439. https://doi.org/10.36660/abc.20200812
8. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. Brazilian journal of epidemiology. 2017;20(Suppl01):116–128. https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050010
9. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. Medical care. 2010;48(10):923–933. https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3181e57962
10. Abolbashari M, Macaulay TE, Whayne TF, Mukherjee D, Saha S. Polypharmacy in Cardiovascular Medicine: Problems and Promises!. Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry. 2017;15(1):31–39. https://doi.org/10.2174/1871525715666170529093442
11. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. JAMA internal medicine. 2014;174(2):186–193. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12944
12. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Archives of internal medicine. 2009;169(19):1748–1755. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.316
13. Santschi V., Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes care. 2012;35(12):2706–2717. https://doi.org/10.2337/dc12-0369
14. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. Archives of internal medicine. 2008;168(7):687–694. https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.687
15. Dunn SP, Birtcher KK, Beavers CJ, Baker WL, Brouse SD, Page RL, et al. The role of the clinical pharmacist in the care of patients with cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(19):2129–2139. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.025

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

Non-face pharmaceutical care through web dialogue

Barreras Ruiz N[1], Ardizone Jiménez B[2], Forte PerezMinayo M[1], García Jiménez L[1], Hernández Segurado M[1], Bécares Martínez FJ[1]

1. Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España
2. Hospital Rey Juan Carlos. Madrid, España

Fecha de recepción: 19/04/2023 - Fecha de aceptación: 16/05/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400010

SUMMARY:

The Web Dialogue (DW) is a tool that has been developed within the Patient Portal platform of the Fundación Jiménez Díaz Hospital, in order to establish a contact path between the pharmacist and the patient that would allow doubts about the treatment to be resolved, guaranteeing protection of data. The objective of our study is to quantify and classify the consultations made by patients through the DW during and after the period of the state of alarm caused by SARS-COV-2. It is also intended to evaluate the impact of this tool on the quality perceived by the patient.

A retrospective observational study of the consultations made by the patients during and after the period of the state of alarm caused by SARS-COV-2 was carried out, classifying the consultations into four categories: doubts about the treatment, adverse effects, interactions with other medications and access to medication (change appointments and delivery of medication by courier). The quality perceived by the patient was evaluated through the Net Promoter Score (NPS) index.

Keywords: **Web Dialogue, Application, Quality, Pharmaceutical Care**

Atención farmacéutica no presencial a través del dialogo web

RESUMEN

El Diálogo Web (DW) es una herramienta que se ha desarrollado dentro de la plataforma Portal del Paciente del Hospital Fundación Jiménez Díaz, con el fin de establecer una vía de contacto entre farmacéutico y paciente que permitiera resolver las dudas sobre el tratamiento garantizando la protección de datos. El objetivo de nuestro estudio es cuantificar y clasificar las consultas realizadas por los pacientes a través del DW durante y después del periodo del estado de alarma provocado por SARS-COV-2. Asimismo se pretende evaluar el impacto de esta herramienta en la calidad percibida por el paciente. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las consultas realizadas por los pacientes durante y después del periodo del estado de alarma provocado por SARS-COV-2, clasificando las consultas en cuatro categorías: dudas sobre el tratamiento, efectos adversos, interacciones con otros medicamentos y acceso al medicamento (cambio de citas y envío de medicación por mensajería). La calidad percibida por el paciente se evaluó a través del índice Net Promoter Score (NPS).

Palabras clave: **Diálogo Web, Aplicación, Calidad, Atención Farmacéutica**

INTRODUCTION

Health care has evolved enormously in recent years with the incorporation of information technologies in the field of "telecare"[1]. "Telecare" or "telemedicine" is understood to be the provision of remote medical services, understanding that it does not it is not a technology but a process[2]. At the same time, patients have evolved towards more proactive profiles, demanding greater access to information and participation in an environment of digital transformation of healthcare.[3] "Telemedicine" facilitates the multidisciplinary care and increases accessibility and contact with health professionals.[4,5] This assistance has allowed the progressive evolution of the national health model, thus placing the patient at the center of it, facilitating access to information.

Since 2016, the Web Dialogue (WD) began operating in the Medical Services of the Fundación Jiménez Díaz University Hospital (HUFJD). The WD is a tool designed for direct communication between patient and health professional that is available in the Patient Portal, an application made by the hospital and allows patients to manage appointments and consult their clinical reports, among other functions.

Natalia Barreras Ruiz · Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España) Avda. Reyes Católicos 2, 28040 (Madrid)
Natalia.barreras@quironsalud.es

In 2018, the Hospital Pharmacy Service (SFH) of the HUFJD provided pharmaceutical care to just over 8,000 outpatients, what raised the need to have its own and exclusive response from the service was raised. The main reasons that led to the implementation of the WD in the Pharmacy service were the increase in telephone and email consultations, as well as the need to guarantee the protection of patient data while making these consultations. The consultations made by the patients, by telephone or by e-mail, and their respective resolution, were not reflected in the clinical history, so they could not be adequately followed up.

In October 2019, the option of the Pharmaceutical Council was implemented in the Patient Portal, this being a variant of the exclusive Web Dialogue service of the hospital Pharmacy service.

The performance of the WD in the Pharmacy service is as follows: once the patient has been prescribed a hospital dispensing medication, a notification will be sent to them through their mobile, notifying them that they can now access the Pharmaceutical Council .The Dialogue can also be accessed through a web browser.

Once inside, the patient only has to start a new conversation to ask questions about the medication, like dosage, possible interactions with other drugs or side effects that may appear during treatment etc. This communication tool is not designed to request administrative procedures such as changes to the appointment at the Pharmacy or to request that the medication be sent by courier, however, patients sometimes use it for this purpose.

Through the WD, the Pharmacy service undertakes to answer the queries of the patients related to the treatment within a 24-hour interval on working days, thus requiring an adequate response in the shortest time possible.

The main objective of this study is to quantify and classify the consultations made by patients to the Pharmacy service through the WD during and after the state of alarm caused by SARS-COV-2. It is intended to evaluate if the implementation of this service has improved the quality perceived by the patient through the Net Promoter Score (NPS) index, which we calculate annually for the Pharmacy service.

METHODS

A retrospective observational study of the consultations made to the Pharmacy service through the WD was carried out during two different periods: from 03/13/2020 to 06/18/2020 (state of alarm) and from 06/23/2020 to 15/06/2020. /09/2020 (post alarm state). These consultations were classified into four groups according to their main theme: doubts about the treatment (dosage, method of administration, forgotten doses, etc.), adverse effects, interactions with other drugs, and consultations about access to the medication.

To measure the quality perceived by the patient, the Net Promoter Score was used. This index is calculated through a question that is asked to the patient after pharmaceutical care and that he answers anonymously: What is the probability that you will recommend our service to a friend or family member? Response options are on a scale of 0 to 10, where 0 is not at all likely and 10 is very likely. Patients with responses of 9 or 10 are considered promoters, patients with responses of 7 or 8 are called passives, and patients with responses between 0 and 6 are detractors. The NPS is calculated as the difference between the percentage of promoters and detractors of patients.

RESULTS

A total of 158 consultations were made to the Pharmacy service through the WD, of which 102 took place during the period from 03/13/2020 to 06/18/2020 (alarm state) and 56 from 06/23 /2020 to 09/15/2020 (post alarm status) (Table 1)

Consultations were made by a total of 117 patients, of whom 57.26% were women and 38.46% men.

The median age of the patients was 56 years, (23-91 years). The treatment time of these patients was from the first day to those who had been treated for more than 10 years, with a median of 16 months. Finally, the type of treatment was very varied, including biological drugs for migraine prophylaxis, oral cytostatics, drugs for multiple sclerosis, neutropenia, or anemia, among others.

The evolution about the number of queries made through the WD shows that, during the state of alarm (Table 1), there was a rebound in the use of this service. In this

Tabla 1. Table 1. Type of inquiries made through the Web Dialogue during the State of Alarm and in the period after it.

	First period: State of alarm			Second period: Post-state of alarm		
Query type	**Nº queries**	**% First Period**	**% Total**	**Nº queries**	**% Second period**	**% Total**
Access to medication	96	94	61	36	64	23
Doubts about the treatment	4	4	3	9	16	6
Adverse effect	0	0	0	7	13	4
Interactions	2	2	1	4	7	2
Total	102		65	56		35

period, 94% of the queries were about how to access the medicine, mainly requests for the delivery of medication at home. During the second period, consultations about adverse effects (13%), doubts about treatment (16%), and interactions (7%) increased, however consultations about access to medication still represent 64% of the total. This would constitute an improvement area, due to the main objective of the developement of the tool was to offer Pharmaceutical Advice to the patient, while administrative doubts about access to the medication can be resolved through other channels of which the patient is informed.

Regarding the quality perceived by the patient, in 2020, the NPS of the Pharmacy service experienced an increase of 14.5 points, a growth rate higher than that of previous years, reaching a value of 66.19 points. (Table 1). An NPS greater than 60% is associated with service excellence, since it implies a low number of detractors and a high number of promoters.

DISCUSSION

Even the number of consultations related to access to medication is still high, we can see how consultations about adverse effects, interactions, and doubts about treatment are increasing over time, getting closer to the objective with which this tool was designed, communication between patient and pharmacist, as well as support for other clinical services, distance education, and medication management(6). It should also be noted that this tool can allow early detection of an adverse effect to treatment, which has a positive impact on patient safety.

On the other hand, there is no doubt that WD has improved the quality perceived by the patient, since the indicator we use to measure it (NPS) has experienced a significant increase since its implementation.

The continuous growth of the WD in Pharmacy poses new unknowns and challenges for the future. Some of the improvement proposals that we want to implement in this new service are the following:

- The possibility of selecting the type of consultation and the interlocutor by the patient, in order to expedite the resolution of consultations.
- Apply artificial intelligence (AI) for the automatic response of certain queries, especially of an administrative nature.
- Carrying out research studies and Big Data for a better understanding of the doubts or needs of patients.
- Offer pharmaceutical advice to all hospital patients, even if they do not have hospital-dispensed medication.

The improvement is evident, however, there is still a long way to go and a wide range of improvements to be made, in order to optimize and provide the best possible care to the patients who come to the HUFJD Pharmacy Service.

In conclusion, the WD is a very useful tool for non-face-to-face pharmaceutical care, thanks to which patients can make any type of query about interactions, adverse effects and, in general, doubts about the treatment without having to wait. for hospital pharmacy appointment.

ACKNOWLEDGMENT

The publication of this article has been made possible thanks to the unconditional support of Boehringer Ingelheim.

BIBLIOGRAPHY

1. WorldHealthOrganization. Telemedicine. Opportunities and developments in membersstates [Internet].Ginebra (Suiza); 2010. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf?sequence=1
2. Kliethermes MA, Scheckelhoff D. Los servicios farmacéuticos telemáticos. FarmHosp. 2022;46(Supl 1):S3-4.
3. EuropeanPatientsForum. Carta sobre el Empoderamiento de los Pacientes [Internet]. Luxemburgo; 2020 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en:https://www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/charter_es-final.pdf
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Documento de Posicionamiento de la SEFH sobre la Telefarmacia [Internet]. Madrid; Mayo 2020[citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf
5. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Guía de Telefarmacia para pacientes. Estrategia de desarrollo y expansión de la telefarmacia en España. Documentos de apoyo para pacientes (MAPEX) [Internet]. Madrid;

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

Adherencia terapéutica en pacientes adultos con diabetes mellitus descompensada hospitalizados en el área de urgencias

González Ruiz HA,[1] Vargas Antillón A,[2] Sánchez López VA,[1,3] Rodríguez-Carrizalez AD,[3] López Contreras AK,[1,3] Ramos Gutiérrez RY[5], Huerta Olvera SG[1,6]

1. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
2. Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara. Ocotlán, Jalisco, México.
3. Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
5. Departamento de Urgencias Pediátricas. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
6. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara. Ocotlán, Jalisco, México

Fecha de recepción: 05/05/2023 - Fecha de aceptación: 18/05/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400011

RESUMEN

Antecedentes: En pacientes con Diabetes Mellitus (DM), la adherencia terapéutica es un reto en el que intervienen diversos factores. Una mala adherencia en pacientes con DM se asocia a un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. Algunos informes indican que la adherencia terapéutica en pacientes con DM es baja.

Objetivos: Evaluar la adherencia terapéutica en pacientes con DM descompensada ingresados en el servicio de urgencias. Material y métodos: Este estudio descriptivo transversal incluyó casos consecutivos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM descompensada al ingreso en el servicio de urgencias. Se evaluó la adherencia terapéutica y se estratificó como alta, media o baja según la escala de adherencia a la medicación de Morisky (MMAS-8).

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes con una glucemia media de 367,3 ± 114,52 mg/dl. Al ingreso en urgencias, el 40% tenía fármacos adicionales al control glucémico distintos de la metformina. Sólo el 13,9% de los pacientes tenía una adherencia terapéutica alta, mientras que en el 44,4% de los casos era media y el otro 41,7% presentaba adherencia baja.

Conclusiones: Un alto porcentaje de los pacientes con DM descompensada ingresados en urgencias no tienen adherencia terapéutica al tratamiento de control glucémico.

Palabras clave: **Adherencia terapéutica, Diabetes Mellitus, escala de adherencia a la medicación de Morisky (MMAS-8), urgencias.**

Medication adherence in patients with decompensated diabetes mellitus admitted to the adult emergency department: A cross-sectional study

SUMMARY:

Background: In patients with Diabetes Mellitus (DM), medication adherence is often a challenge involving several factors. Poor adherence to medication in patients with DM is associated with an increased risk of hospitalization and mortality. Previous reports indicate that adherence to treatment is low in patients with T2. Objective. To evaluate the medication adherence in decompensated DM patients admitted to the emergency department. Materials and methods:This descriptive cross-sectional study included consecutive cases of patients older than 18 years with diagnosis of decompensated DM on admission to the emergency department. Therapeutic adherence was evaluated and stratified as high, medium or non-adherent according to The eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8).

Results: Thirty-six patients with a plasma glucose mean of 367.3 ± 114.52 mg/dl were enrolled. At admission to the emergency department, 40% had additional drugs to glycemic control other than metformin. Only 13.9% of patients had high therapeutic adherence, while in 44.4% of cases was medium and the other 41.7% was non-adherent. Conclusions: A high percentage of decompensated DM patients admitted to the adult emergency department were non-adherent to glycemic control treatment.

Keywords: **Treatment Adherence, diabetes mellitus, Morisky Medication Adherence Scale; emergency department**

Selene Guadalupe Huerta-Olvera, · Av. Universidad No. 1115, Col. Lindavista, Código Postal 47810, Ocotlán, Jalisco. México.

selene.huerta@academicos.udg.mx

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por el aumento de concentración plasmática de glucosa, debido a una función anormal de la insulina[1]. La prevalencia mundial de DM en 2019 se estimó en 463 millones, pero se espera que alcance los 629 millones en 2045[1,2]. Estos datos son preocupantes debido a que la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades crónicas degenerativas, como son el síndrome metabólico, enfermedades vasculares y el cáncer[1,3].

En los pacientes con DM, así como en otras enfermedades que reciben medicamentos de manera crónica, la adherencia al tratamiento suele ser un reto en el que intervienen factores relacionados con el paciente, el tratamiento y la atención sanitaria[4]. Una mala adherencia al control glucémico en pacientes con DM se asocia a un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad[5]. Algunos informes previos indican que la adherencia terapéutica es baja en pacientes con DM[6].

El objetivo de este estudio fue evaluar el nivel de adherencia terapéutica en pacientes con Diabetes Mellitus descompensada ingresados en el servicio de urgencias de adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio transversal durante un periodo de 45 días en el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", que es un centro de atención a la salud de segundo y tercer nivel. En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Diabetes mellitus descompensada (valor de glucosa >250 mg/dl) en su ingreso al servicio de urgencias. La selección de pacientes se hizo a través de casos consecutivos. Los pacientes diagnosticados con Diabetes tipo I fueron excluidos del estudio y aquellos en los que no fue posible evaluar completamente el nivel de adherencia a la medicación fueron eliminados. Este estudio fue aprobado por los comités de ética y de investigación.

Escala de adherencia a la medicación de Morisky (MMAS-8)

La versión en español de MMAS-8 validada por Valencia et al. (Número de licencia de MMAS: 5187-1915-6002-4171-4245) fue utilizada para evaluar la adherencia al tratamiento prescrito (sensibilidad del 86 %, especificidad del 58 %, valor predictivo positivo: 65 %, valor predictivo negativo: 84 %) (7). Este cuestionario de 8 preguntas es una lista de verificación con una puntuación máxima de 8 (Figura 1). La puntuación MMAS-8 nos permite clasificar el grado de adherencia terapéutica de los pacientes y clasificarlos en alta (puntuación = 8), media (puntuación = 6 o 7) y baja (puntuación ≤ 5, también denominada no adherente).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para presentar las principales características clínico-demográficas y se incluyeron medidas de tendencia central y dispersión. Además, se estimó la asociación entre las variables y la adherencia médica mediante odds ratio con intervalos de confianza del 95%; los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software estadístico MedCalc versión 19.1.5 (MedCalc Software Bvba, Ostende, Bélgica; http://www.medcalc.org; 2017).

RESULTADOS

De los 36 pacientes incluidos en este estudio, el 52,8% eran mujeres y el 47,2% varones, cuya edad media fue de 56 ± 12,0 años. Las principales características clínico-demográficas de los sujetos incluidos con DM descompensada ingresados en urgencias se muestran en la Tabla 1.

Al momento del ingreso en urgencias, el tiempo promedio desde el diagnóstico inicial de DM fue 14,0 ± 12,5 años, mientras que la media de glucosa plasmática fue de 367,3 ± 114,5 mg/dL. La mayoría de los pacientes incluidos residen en zonas urbanas (88,9 %) y no son trabajadores por cuenta ajena (72,2 %). No se describió ninguna infección en el 77,8 % de los pacientes enrolados. La farmacoterapia prescrita en el 61,1 % de los pacientes era monoterapia al ingreso, mientras que el 38,9 % restante tenía fármacos o terapias adicionales para el control glucémico: biguanidas (41 %), sulfonilureas (20 %), insulina (18 %), alfa-glucosidasas (1 %) y tratamientos herbales (33,3 %).

Tabla 1. Principales características clínico-demográficas de los sujetos ingresados en urgencias con diagnóstico de Diabetes Mellitus descompensada.

Característica	Frecuencia n (%)
Género	
Femenino	19 (52.8)
Masculino	17 (47.2)
Estado civil	
Soltero (a)	9 (25.0)
Casado (a)	20 (55.6)
Divorciado (a)	3 (8.3)
Viudo (a)	4 (11.1)
Tipo de población de residencia	
Rural	4 (11.1)
Urbana	32 (88.9)
Cuenta con empleo durante la estancia	
Sí	10 (27.8)
No	26 (72.2)
Infecciones	
Sí	8 (22.2)
No	28 (77.8)
Terapéutica empleada para DM	
Monoterapia	22 (61.1)
Terapia doble	14 (38.9)
Medicamentos prescritos en área de urgencias	
Sí	19 (52.8)
No	17 (47.2)
Adherencia terapéutica	
Baja (no-adherente)	15 (41.7)
Media	16 (44.4)
Alta	5 (13.9)
	Media ± DE
Edad (años)	56 ± 12.0
Glucosa en plasma (mg/dL)	367.3 ± 114.5
Tiempo de evolución de la DM (años)	14.0 ± 12.5

Según el MMAS-8, la estratificación muestra que la adherencia a la medicación era alta sólo en el 13,9% de los pacientes; mientras que era media en el 44,4% de los casos, y el 41,7% restante de los pacientes resultaron sin adherencia al tratamiento. No se encontraron diferencias significativas al analizar la asociación de la adherencia con el tratamiento con la ocupación, el sexo y el estado civil. Datos no mostrados de la adherencia al tratamiento.

DISCUSIÓN

Diferentes estudios a nivel mundial se han centrado en evaluar la adherencia a la medicación en pacientes con DM. En este estudio, evaluamos la adherencia a la medicación a través del MMAS-8 en pacientes con DM descompensada ingresados por primera vez en el servicio de urgencias de adultos.

Encontramos que el 58,3% de los pacientes incluidos mostraron adherencia a los tratamientos antidiabéticos basados en el MMAS-8; en consecuencia, nuestro grupo de estudio mostró una tasa de no adherencia (41,7%) dentro de los rangos previamente reportados en pacientes con DM. Dado que nuestro estudio sólo incluyó pacientes diabéticos descompensados, una de las posibles explicaciones de la descompensación pudiera ser escasa adherencia al tratamiento. Según una reciente revisión sistemática, Etiopía ha notificado las tasas de no adherencia más bajas y más altas de todo el mundo, 4,3% y 68,8%[6,8]. No obstante, un factor importante que debe tenerse en cuenta en todos los estudios es el uso de diferentes herramientas para evaluar la adherencia, lo que podría dar lugar a sesgos al comparar los resultados.

Independientemente de la población y del diseño metodológico, los reportes sobre adherencia terapéutica en pacientes con diabetes coinciden en que la depresión y los costos de atención médica son factores determinantes de ésta[4]. En este sentido, estudios realizados en población mexicana destacan la importancia de los aspectos psicosociales en la adherencia a los tratamientos hipoglucemiantes. Entre los factores asociados a este comportamiento se encuentran las creencias sobre la salud, el apoyo social, los conocimientos sobre diabetes, la ansiedad y la depresión[6,9]. Además, en la misma población, el miedo a la hipoglucemia, la interferencia con las actividades, el aumento del uso diario y el impacto económico se asociaron a una baja adherencia a la insulina[10]. Sin embargo, en este estudio no observamos una asociación entre la adherencia a la medicación y el tratamiento, la ocupación, el sexo o el estado civil, lo que podría deberse al pequeño tamaño de la muestra.

CONCLUSIÓN

Este estudio aporta evidencia de una alta no adherencia al tratamiento de control glucémico entre los pacientes con Diabetes Mellitus descompensada que ingresan al servicio de urgencias de adultos. Esto plantea la necesidad de caracterizar los aspectos económicos y socioculturales de la población mexicana que pueden influir en la adherencia al tratamiento y, con ello, establecer estrategias educativas y de salud que mejoren la conciencia de los pacientes sobre la importancia de la adherencia a la medicación en su calidad de vida, especialmente en aquellos con enfermedades crónico-degenerativas, como la Diabetes Mellitus.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2021.
2. https://diabetesatlas.org/ (acceso el 07.01.2022)
3. Azharuddin M, Adil M, Sharma M, Gyawali B. A systematic review and meta-analysis of non-adherence to anti-diabetic medication: Evidence from low- and middle-income countries. International Journal of Clinical Practice 1, 75(11) (2021).
4. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. Diabetic Medicine. 32, 6 (2015).
5. Erku DA, Ayele AA, Mekuria AB, Belachew SA, Hailemeskel B, Tegegn HG. The impact of pharmacist-led medication therapy management on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. Pharmacy Practice 30, 15 (2017).
6. Abate TW. Medication non-adherence and associated factors among diabetes patients in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia. BMC Research Notes. 27,12 (2019).
7. Valencia-Monsalvez F, Mendoza-Parra S, Luengo-Machuca L. Evaluación de la escala Morisky de adherencia a la medicación (MMAS-8) en adultos mayores de un centro de atención primaria en Chile. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública 34 (2017).
8. Bonger Z, Shiferaw S, Tariku EZ. Adherence to diabetic self-care practices and its associated factors among patients with type 2 diabetes in Addis Ababa, Ethiopia. Patient Preference and Adherence. 12, 1 (2018).
9. Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández-Jiménez S, Weinger K, Enrique Caballero A, et al. Psychosocial factors associated with poor diabetes self-care management in a specialized Center in Mexico City. Biomedicine & Pharmacotherapy. 58, 10 (2004).
10. Bermeo-Cabrera J, Almeda-Valdes P, Riofrios-Palacios J, Aguilar-Salinas CA, Mehta R. Insulin Adherence in Type 2 Diabetes in Mexico: Behaviors and Barriers. Journal of Diabetes Research. 15, 2018 (2018).

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

Efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en hemodiálisis y Atención Farmacéutica. Resultados de práctica clínica

Agüero-Rojas ME[1], Venegas-Campos AC[1,2,3], Pereira-Céspedes A[3,4]

1. Caja Costarricense de Seguro Social. Hospital San Juan de Dios. Servicio de Farmacia. San José, Costa Rica.
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Hospital San Juan de Dios. Unidad de Atención Farmacéutica. San José, Costa Rica.
3. Univ. de Costa Rica. Fac. de Farmacia. Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica. San José, Costa Rica.
4. Univ. de Costa Rica. Fac. de Farmacia. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Centro Nacional de Información de Medicamentos. San José, CR.

Fecha de recepción: 10/05/2023 - Fecha de aceptación: 14/06/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400012

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar los niveles séricos de fósforo, calcio, hormona paratiroidea y aluminio, para evaluar la efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en hemodiálisis y promover intervenciones, desde el programa de Atención Farmacéutica, que permitan mejorar la toma de decisiones farmacoterapéuticas.

Método: Estudio exploratorio, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico y de resultados de práctica clínica en pacientes en hemodiálisis pertenecientes al programa de Atención Farmacéutica de un hospital.

Resultado: Una población de 15 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las medias ± desviaciones típicas de los parámetros analíticos fueron: 6.60 ± 2.45 mg/dl para fósforo, 9.09 ± 0.80 mg/dl para calcio, 127.24± 193.80 pg/ml para hormona paratiroidea intacta y 31.72 ± 9.74 µg/l para aluminio. El 73% presentaron hiperfosfatemia, 86% reportaron niveles de aluminio dentro de la zona gris (20 - 60 µg/l), 93% presentaron niveles normales de calcio sérico conformes a las recomendaciones y 73% reportaron niveles de hormona paratiroidea intacta por debajo del nivel normal recomendado (menor a 150 pg/ml). En cuanto al tratamiento prescrito con hidróxido de aluminio (tabletas de 200 mg y/o frascos de suspensión de 5,5% p/p) se tuvo que la dosis media fue 990.79 mg al día, con una desviación típica de 558.34 mg.

Conclusión: Se evidencian los parámetros séricos de interés, la efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en el grupo de pacientes estudiado. Además, se destaca la importancia del Programa de Atención Farmacéutica para la toma de decisiones farmacoterapéuticas en la práctica clínica. Otros estudios son necesarios

Palabras clave: **Diálisis renal hidróxido de aluminio, trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica, atención farmacéutica**

Effectiveness and safety of aluminium hydroxide in haemodialysis and pharmaceutical care. Clinical practice results

SUMMARY:

Objective: To characterise serum levels of phosphorus, calcium, parathyroid hormone and aluminium, in order to evaluate the effectiveness and safety of aluminium hydroxide in haemodialysis and to promote interventions, from the Pharmaceutical Care programme, to improve pharmacotherapeutic decision-making.

Methods: Exploratory, descriptive, retrospective, single-centre, retrospective, single-centre study of clinical practice outcomes in haemodialysis patients belonging to the Pharmaceutical Care programme of a hospital.

Results: A patient population of 15 patients was included in the study. The means ± standard deviations of the analytical parameters were: 6.60 ± 2.45 mg/dl for phosphorus, 9.09 ± 0.80 mg/dl for calcium, 127.24± 193.80 pg/ml for intact parathyroid hormone and 31.72 ± 9.74 µg/l for aluminium. Seventy-three per cent had hyperphosphataemia, 86% reported aluminium levels within the grey zone (20 - 60 µg/l), 93% had normal serum calcium levels according to recommendations and 73% reported intact parathyroid hormone levels below the recommended normal level (less than 150 pg/ml). Regarding the prescribed treatment with aluminium hydroxide (200 mg tablets and/or 5.5% w/w suspension bottles) the mean dose was 990.79 mg per day, with a standard deviation of 558.34 mg.

Conclusion: The serum parameters of interest, effectiveness and safety of aluminium hydroxide in the studied group of patients are evidenced. In addition, the importance of the Pharmaceutical Care Programme for pharmacotherapeutic decision-making in clinical practice is highlighted. Further studies are needed

Keywords: **Renal Dialysis, aluminum hydroxide, chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder, pharmaceutical care**

Alfonso Pereira-Céspedes · Cuidad Universitaria Rodrigo Facio. Facultad de Farmacia, CIMED Montes de Oca, San José, Costa Rica CP: 11501-2060
alfonso.pereiracespedes@ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

Los pacientes en hemodiálisis, como tratamiento renal sustitutivo[1], presentan alteraciones del metabolismo óseo y mineral (MOM), las cuales pueden manifestarse como anormalidades del calcio, el fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D[2-5].

Como parte de las alternativas terapéuticas destacan: dieta, calcifediol, calcio, metabolitos activos de vitamina D, calcimiméticos y captores de fósforo[2, 3].

Entre los captores o quelantes de fósforo, como parte del tratamiento de la hiperfosfatemia asociada, se incluye al hidróxido de aluminio, medicamento cada día más en desuso en la práctica clínica[5, 6] por sus potenciales efectos tóxicos[6, 7].

La toxicidad por aluminio ha sido implicada en: demencia o encefalopatía de diálisis, anemia microcítica sin déficit de hierro, osteomalacia y fracturas en diálisis[5-7]; es por esto que se recomienda administrar la dosis mínima terapéutica y que la duración del tratamiento se limite a unos pocos meses[2].

Las presentaciones de hidróxido de aluminio, disponibles en el Hospital San Juan de Dios (Caja Costarricense de Seguro Social) son: tabletas de 200 mg y suspensión oral al 5.5% p/p[8]. Otros quelantes disponibles son: carbonato de calcio y carbonato de sevelamer, los cuales están fuera del alcance de esta investigación.

Este estudio se justifica en el hallazgo previo de la Unidad de Atención Farmacéutica del hospital sobre la prescripción de dosis de hidróxido de aluminio superiores a las establecidas en ficha técnica. Además, desde setiembre del año 2011 hasta enero del año 2012, 35 pacientes del Servicio de Nefrología, mostraron concentraciones séricas de aluminio mayores a 60 µg/ml, es decir, presentaban concentraciones tóxicas; por tanto, se empezaron a ajustar las dosis de hidróxido de aluminio, reduciéndolas sustancialmente, según las concentraciones séricas de aluminio reportadas para cada paciente (*datos propios no publicados del Servicio de Nefrología*).

A partir de estos antecedentes, como parte de la práctica clínica, se realizaron analíticas de fósforo, aluminio, calcio y PTH a los pacientes de hemodiálisis, en tratamiento con hidróxido de aluminio, pero se desconocía la periodicidad de esos análisis clínicos y el estado general de salud de los pacientes en relación con los parámetros antes mencionados.

Dentro de este panorama el paciente en hemodiálisis puede sufrir un problema de salud asociado a una infectividad (cuantitativa o no) y/o a una inseguridad (cuantitativa o no) del hidróxido de aluminio, es decir resultados negativos asociados a la medicación (RNM)[9]. Estos RNM pueden ser causados por problemas relacionados con medicamentos[9-12].

El presente estudio pretende caracterizar los niveles séricos de fósforo, calcio, hormona paratiroidea y aluminio, para evaluar la efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en hemodiálisis y promover intervenciones, desde el programa de Atención Farmacéutica, que permitan mejorar la toma de decisiones farmacoterapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y ámbito

Estudio exploratorio, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico y de resultados de práctica clínica (vida real) en pacientes en hemodiálisis del programa de Atención Farmacéutica en Nefrología del Hospital San Juan de Dios (perteneciente a la Caja Costarricense de Seguro Social) en tratamiento con hidróxido de aluminio como quelante del fósforo. El periodo de estudio fue de agosto del 2013 hasta marzo del 2014.

Población y selección de los participantes

Se trabajó con toda la población de pacientes (15 pacientes). No se trabajó con muestra. Se incluyeron pacientes (hombres y mujeres) en hemodiálisis (modalidades disponibles) del programa de Atención Farmacéutica, de todas las etnias y mayores de 18 años en tratamiento con hidróxido de aluminio como quelante del fósforo. Además, se excluyeron los pacientes que hubiesen fallecido durante el periodo de estudio (debido a que no fue posible recuperar esta información).

Variables de interés

Se analizaron las siguientes variables:

a. *Demográficas* (edad, sexo, lugar de domicilio).
b. Sobre el *hidróxido de aluminio:* dosis, pauta y duración del tratamiento, *parámetros clínicos de efectividad* (determinaciones séricas de fósforo, calcio y PTH intacta) *y de seguridad* (determinación sérica de aluminio). Es importante aclarar que el nivel sérico de aluminio fue el único parámetro de seguridad de interés para el estudio. Otras posibles sospechas de reacciones adversas no fueron analizadas.

Los valores séricos (bioquímicos) establecidos como normales (referentes o recomendados), para efectos de este estudio, fueron los establecidos según las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) y la Sociedad Española de Nefrología[1,2].

Procedimientos de trabajo y recolección de información

Para la recolección de información se utilizaron como fuentes de información: las bases de datos, aplicaciones informáticas y registros disponibles en el hospital, a saber: base de datos del Programa de Atención Farmacéutica en Nefrología (selección de los pacientes), Sistema Integrado de Farmacias (SIFA) (dosis, pauta y duración del tratamiento con hidróxido de aluminio), historias clínicas de la Unidad de Hemodiálisis (variables demográficas), aplicación informática LabCore® de análisis clínicos y reportes de aluminio sérico del Laboratorio de Nefrología e Investigación Clínica (parámetros bioquímicos séricos de interés).

Los parámetros bioquímicos analizados fueron recuperados, a través de bases de datos e historia clínica del hospital, en el marco de la parte de la práctica clínica habitual. No se solicitaron analíticas adicionales como parte de este estudio.

Los datos se recolectaron, de manera confidencial y se registraron en una base de datos diseñada para fines de investigación (Hoja de Cálculo Microsoft® Excel para Windows®) codificada de manera anónima para las variables de interés.

Análisis estadístico

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

Las variables categóricas y nominales se analizaron mediante las frecuencias relativas de sus categorías, expresadas en porcentajes, como parte del análisis descriptivo.

Las variables cuantitativas de razón proporcional se presentaron como mediana si su distribución no se acerca, de manera suficiente, a una normal y como moda, media ± desviación típica en caso contrario.

Para este análisis se empleó la aplicación informática *Statistical Package for the Social Science* (IBM® SPSS®, Chicago, IL, Estados Unidos) (versión 19 para Windows®).

Consideraciones éticas

Se contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital San Juan de Dios. En todo momento se garantizó la protección de datos personales, el cumplimiento de la normativa bioética para la investigación en Costa Rica y los principios éticos (respeto de la dignidad de las personas, principio de beneficencia, principio de no maleficencia, principio de autonomía y principio de justicia retributiva). Debido a las características de este estudio se autorizó la excepción del consentimiento informado conforme con la normativa del país.

RESULTADOS

Características socio demográficas

Del total de 15 pacientes, 9 eran hombres (60%) y 6 eran mujeres (40%), teniéndose una relación hombres: mujeres de 1.5:1.

La media de las edades fue de 45.73 ± 11.81 años (edad máxima de 72 años y edad mínima de 23 años).

En cuanto al lugar de domicilio: el 73.3% (11 pacientes) habitaba en la provincia de San José, el 13.3% (2 pacientes) en la provincia de Puntarenas y el 13.3% (2 pacientes) se desconoce.

Parámetros séricos

La *tabla 1* resume los parámetros séricos analizados. La periodicidad de las analíticas de fósforo y calcio séricos fue de cada dos meses, de PTH intacta sérica aproximadamente cada dos meses y medio y de aluminio sérico cada 6 meses. Cuatro de los pacientes tenían registros solamente de un valor de aluminio sérico (pacientes de ingreso reciente a la unidad de hemodiálisis).

Tratamiento con hidróxido de aluminio.

Dosis diaria: En cuanto al tratamiento prescrito con hidróxido de aluminio (tabletas de 200 mg y/o frascos de suspensión de 5.5% p/p) se tiene que la dosis media fue 990.79 mg al día, con una desviación estándar de 558.34 mg (dosis menor de 400 mg y la dosis mayor de 2565 mg) y la moda de 1200 mg diarios.

Parámetros clínicos de efectividad: En cuanto a la relación de la efectividad del hidróxido de aluminio para el control de las alteraciones del MOM se destaca:

- Fósforo: El 73 % (11 pacientes) presentó *hiperfosfatemia* (mayor a 5 mg/dl) y el 27% (4 pacientes) reportó niveles normales de fosforo séricos conformes con lo recomendado (2.5 – 5.0 mg/dl).
- Calcio: El 93% (14 pacientes), registró niveles normales de calcio sérico conformes con las recomendaciones (8.4 – 10.0 mg/dl). Sin embargo, solamente un paciente (7%) reportó un valor máximo de 11.39 mg/dl, es decir ***hipercalcemia*** (superior a 11 mg/dl).
- PTH intacta: El 73% (11 pacientes) reportó valores de PTH intacta por debajo del valor recomendado (menor a 150 pg/ml), 2 pacientes presentaron valores normales conformes con la recomendación (150 - 300 pg/ml) y 2 pacientes ***valores por encima de las recomendaciones***(mayor a 300 pg/ml).

Parámetros clínicos de seguridad: Un 87% (13 pacientes) reportó valores de aluminio sérico dentro de los parámetros recomendados de zona gris (20 - 60 µg/l). De estos 13 pacientes: 9 pacientes mostraron una disminución en los niveles séricos de aluminio y 2 pacientes un aumento en estos niveles. Es importante aclarar que dos pacientes solo reportaron una determinación de aluminio sérico durante el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

El presente estudio, exploratorio y de resultados de práctica clínica (vida real), pretende caracterizar los niveles séricos de fósforo, calcio, hormona paratiroidea y aluminio, para evaluar la efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio en hemodiálisis y promover intervenciones, desde el programa de Atención Farmacéutica, que permitan mejorar la toma de decisiones farmacoterapéuticas.

Las medias y desviaciones típicas de los parámetros bioquímicos encontrados fueron 6.60 ± 2.45 mg/dl para fósforo, 9.09 ± 0.80 mg/dl para calcio y 127.24± 193.80 pg/ml para PTH intacta. Estos hallazgos son coincidentes con el estudio de Marinovich SM et al[13], el cual sugiere una mejoría en el control del calcio, el fósforo y una disminución de la PTH (alteraciones del MOM) en sus resultados principales.

A nivel internacional, las guías de práctica clínica reportan la disponibilidad de una gran cantidad de captores de fósforo, tales como: acetato cálcico, sevelamer, carbonato de lantano, captores basados en hierro y captores basados en aluminio[2, 5, 14, 15].

Sin embargo, en Costa Rica la disponibilidad de estos captores se reduce al hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y carbonato de sevelamer[8], estos últimos disponibles en la seguridad social y el hospital. Sin embargo, se

Tabla 1. Parámetros séricos de la población estudiada

Parámetro sérico	Media	Desviación típica	Valor máximo	Valor mínimo
Fósforo (mg/dl)	6.60	2.45	16.762	1.913
Aluminio (µg/l)	31.72	9.74	65.00	12.90
Calcio (mg/dl)	9.09	0.80	11.39	8.22
PTH intacta (pg/ml)	127.24	193.80	1176.00	8.05

PTH: hormona paratiroidea

destaca que el carbonato de sevelamer tiene restricciones administrativas de prescripción en la seguridad social.

La efectividad del hidróxido de aluminio en hiperfosfatemia ha sido evaluado en otros estudios con resultados variables, sin embargo, estudios recientes son escasos [16].

Actualmente, la evidencia sugiere beneficios de seguridad y efectividad de otros captores[2,5,14,17,18] tales como: *acetato cálcico* (menor sobrecarga de calcio y mayor efecto en distintos rangos de pH)[2], *asociación de acetato de calcio con carbonato de magnesio* (disminución de los niveles de PTH y efectos anticalcificantes)[2], *carbonato de lantano* (efectos secundarios poco relevantes, disminuye calcificación vascular y mejora supervivencia en diálisis)[2], captores basados en hierro (relativamente bien tolerados y carecen de efectos pleiotrópicos de otros captores)[2] y *sevelamer* (disminuye la progresión de calcificaciones aórticas y coronarias, reducción del lípidos, mejora del perfil inflamatorio y mejora de supervivencia en diálisis)[2].

Es importante aclarar que las guías de práctica clínica refieren que hasta el momento, no hay ningún estudio que demuestre, con mayor nivel de evidencia, el captor de fósforo de primera elección, por lo que su prescripción debe ser acorde a las necesidades del paciente en el marco de la práctica clínica[2,19]. Sin embargo, sí hay evidencia de que el empleo de cualquier captor de fósforo en diálisis (excepto los basados en aluminio) se ha relacionado con un aumento en la supervivencia en diálisis[2, 20].

Un 73% de los pacientes presentó hiperfosfatemia (RNM de inefectividad cuantitativa) en hemodiálisis. La hiperfosfatemia es un problema de salud frecuente en este tipo de pacientes, lo cual es coincidente con otros estudios[5,18,21]. Asimismo, un 27% de los pacientes presentó un nivel normal de fósforo sérico conforme con el valor bioquímico recomendado. Otros estudios publicados[22] reportan una efectividad de captores del fósforo del 11% en general. Además, se hace referencia al desafío de la evaluación en la práctica clínica de su efectividad[23].

El 93% de los pacientes registró niveles normales de calcio sérico conforme con el rango bioquímico recomendado, mientras que el 73% reportó un nivel de PTH intacta por debajo del valor bioquímico recomendado en las guías de práctica clínica[2].

En relación con la seguridad, se destaca que: el 15.38% de los pacientes analizados presentaron niveles de aluminio sérico superiores al valor sérico recomendado. Lo anterior, confirma el riesgo de toxicidad de este quelante en hemodiálisis (riesgo de RNM), como ha sido reportado en otros estudios publicados[6, 7, 22].

Por otra parte, en cuanto a la dosis diaria del hidróxido de aluminio, se destaca: una moda de 1200 mg, una media de 990.79 mg y una desviación típica de 558.34 mg; encontrándose estos resultados conformes con la ficha técnica del medicamento y la aplicación informática de información sanitaria UpToDate®. Además, es consecuente con que la media de aluminio sérico (31.72 ± 9.74µg/l) es conforme con el parámetro bioquímico recomendado.

Entre las limitaciones de este estudio se resalta el número restringido de pacientes, a pesar de trabajar con toda la población, lo cual se explica en: criterios de práctica clínica y en el carácter de investigación unicéntrica de resultados de vida real. Asimismo, ausencia de información registrada para algunas variables de interés en algunos casos individuales.

Además, se destaca la necesidad y relevancia de desarrollar investigación, en Atención Farmacéutica en Nefrología en el ámbito hospitalario costarricense, de manera conjunta con el Servicio de Nefrología. Por tanto, este estudio busca ser antecedente.

CONCLUSIONES

En conclusión, se evidencia, en el grupo de pacientes estudiados, los valores séricos de calcio, fosforo, PTH y aluminio; así como la efectividad y seguridad del hidróxido de aluminio. Se destaca la importancia del Programa de Atención Farmacéutica para la toma de decisiones farmacoterapéuticas en la práctica clínica y la colaboración farmacéutico-nefrólogo.

Finalmente, se requieren otros estudios de vida real futuros que permitan generar una mayor evidencia y acciones, las cuales favorezcan el uso racional de captores de fósforo, así como la evaluación del impacto dela colaboración farmacéutico – nefrólogo para el alcance de los resultados clínicos, económicos y de calidad de vida en hemodiálisis en el contexto de Costa Rica.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Álvaro Herrera-Muñoz (Jefe del Servicio de Nefrología) y Dra. Marta Sánchez-Molina (Directora del Laboratorio de Nefrología e Investigación Clínica) del Hospital San Juan de Dios (Costa Rica) por su colaboración académica en el desarrollo de este estudio.

La presente investigación formó parte del trabajo fin de grado (Licenciatura en Farmacia, Universidad de Costa Rica) *Caracterización de los niveles séricos de fósforo, aluminio, calcio y hormona paratiroidea en los pacientes hemodializados del Programa de Atención Farmacéutica del Hospital San Juan de Dios, en tratamiento con Hidróxido de aluminio;* durante el periodo de agosto del 2013 a marzo del 2014.

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

BIBLIOGRAFÍA

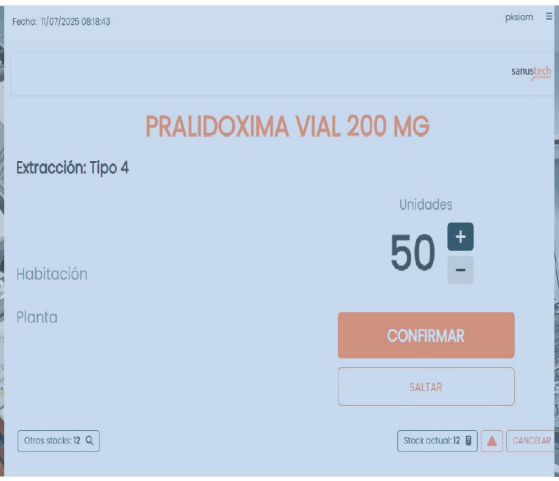
1. García-Maset R, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 2022. doi: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.010
2. Torregrosa J-V, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). Nefrología. 2022. doi: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.03.007
3. Lundquist AL, Nigwekar SU. Optimal management of bone mineral disorders in chronic kidney disease and end stage renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016 Mar;25(2):120-6. doi: 10.1097/MNH.0000000000000203.
4. Zoccali C, Mallamaci F, Cannata-Andía J. Phosphate Binders and Clinical Outcomes in Patients with Stage 5D Chronic Kidney Disease. Semin Dial. 2015 Nov-Dec;28(6):587-593. doi: 10.1111/sdi.12416.
5. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. Kidney Int Suppl. 2004 Sep;(90):S25-32. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09005.x.
6. Arenas-Jiménez MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, Núñez C, Álvarez U de F. Uso de captores alumínicos en hemodiálisis en la era del agua ultrapura. Nefrología [Internet]. 2008;28(2):123-238. Disponible en: https://revistanefrologia.com/es-uso-captores-aluminicos-hemodialisis-era-articulo-X0211699508032900
7. Chuang PH, Tsai KF, Wang IK, et al. Blood Aluminum Levels in Patients with Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 24;19(7):3885. doi: 10.3390/ijerph19073885.
8. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista oficial de medicamentos y normativa. Caja Costarricense de Seguro Social; 2023.

9. Faus-Dáder, MJ, Amariles-Muñoz, P, Martínez-Martínez, F. Atención Farmacéutica. Servicios farmacéuticos orientados al paciente. 2nd ed. Granada: Técnica Avicam; 2022.
10. Al Raiisi F, Stewart D, Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Mohamed MF, Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of chronic kidney disease patients: a systematic review. Int J Clin Pharm. 2019 Jun;41(3):630-666. doi: 10.1007/s11096-019-00816-4
11. Chua, P.C.P., Low, C.L., Lye, W.C. Drug-Related Problems in Hemodialysis Patients. Hemodialysis International. 2003;7(1): 73-104. doi: https://doi.org/10.1046/j.1492-7535.2003.01221.x
12. Chemello C, Aguilera-Gómez M, Calleja-Hernández MA, Faus-Dáder MJ. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinecalcet. Farm Hosp. 2012; 36(5):321-327. DOI: 10.1016/j.farma.2011.03.008
13. Marinovich SM, Negri AL. Trastorno mineral y óseo relacionado a la enfermedad renal crónica en pacientes prevalentes en diálisis crónica en el trienio 2011-2013 en Argentina. Nefrología, Diálisis y Trasplante [Internet].2015; 35(1): 24-31. Disponible en: https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/133/123
14. Spasovski G. Advances in pharmacotherapy for hyperphosphatemia in renal disease. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(17): 2589-2599. doi: 10.1517/14656566.2015.1092521.
15. Sonikian M, Papachristou E, Goumenos DS. Optimal use of phosphate binders in chronic kidney disease. Expert Opin Pharmacother. 2013 Dic;14(18):2521-2532. doi: 10.1517/14656566.2013.852183
16. Katopodis KP, Andrikos E, Pappas M, Siamopoulos KC. Effectiveness of aluminum hydroxide timing administration in relation to meals in controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. Int J Artif Organs. 2005 Ago;28(8):803-807. doi: 10.1177/039139880502800806.
17. González Casaús ML, González Parra E, Navas Serrano VM, Gracia Iguacel C, de Ribera Pieras P, de Los Ríos JE. Tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica con carbonato de lantano. nuevas evidencias. Dial Traspl [Internet]. 2011;32(3):102-107. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dialis.2011.05.011
18. Sturtevant JM, Hawley CM, Reiger K, et al. Efficacy and side-effect profile of sevelamer hydrochloride used in combination with conventional phosphate binders. Nephrology (Carlton). 2004 Dic;9(6):406-413. doi: 10.1111/j.1440-1797.2004.00338.x.
19. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. Kidney Int. 2013 Nov;84(5):998-1008. doi: 10.1038/ki.2013.185
20. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2009 Feb;20(2):388-396. doi: 10.1681/ASN.2008060609
21. Redondo-Simón María del Carmen, Casuso-Jiménez Laura, Martínez-Jiménez Inmaculada, Rodríguez-Puertas José Francisco, Palacios-Gómez María Eugenia, Cara-Sánchez Encarnación. La hiperfosfatemia en paciente renal en programa de hemodiálisis. Enferm Nefrol [Internet]. 2015; 18(Suppl1): 124-124.
22. Pepper R, Campbell N, Yaqoob MM, Roberts NB, Fan SL. Do oral aluminium phosphate binders cause accumulation of aluminium to toxic levels? BMC Nephrol. 2011 Oct 12;12:55. doi: 10.1186/1471-2369-12-55
23. Caravaca F, Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E. How to assess the efficacy of phosphate binders. Nefrologia. 2017 May-Jun;37(3):311-319. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.012

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

¿Creías que conocías todo en automatización?

Conoce las soluciones más modernas, seguras y sostenibles de software y automatización para su farmacia hospitalaria



Contacte con nuestros especialistas en: info@sanustech.eu

Estamos cerca en...

www.sanustech.eu

info@sanustech.eu

(+34) 96 362 76 22

sanustech

Evidence for the off-label use of tofacitinib in alopecia areata

Sánchez Ruiz A, Oya Álvarez de Morales B, Muñoz Cid CL
Hospital Pharmacy Department, Universitary Hospital of Jaen, Spain

Fecha de recepción: 11/05/2023 - Fecha de aceptación: 15/06/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400013

SUMMARY:
Alopecia areata is an autoimmune disease that occurs with a chronic, recurrent inflammatory process that weakens the hair follicles, causing hair loss. Janus kinase (JAK) inhibitors have been shown to be effective orally in patients with moderate-severe AA. We performed an electronic search and a case series study analysing effectiveness of tofacitinib off-label use in alopecia areata in our patients. 2 RCTs were included in our review (baricitinib pivotal studies), 1 network meta-analysis, 3 systematic review/metanalysis and 2 open comparative studies. According to the results obtained in the studies and published reviews, JAK-kinase inhibitors appear to induce hair regrowth in about half of patients, specially according to the abundant tofacitinib available evidence. The adverse effects founded are those expected from this class of drugs.

Keywords: **Alopecia, tofacitinib, baricitinib, evaluación, eficacia**

Evidencia del uso off-label de tofacitinib en alopecia areata

RESUMEN
La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que cursa con un proceso inflamatorio crónico y recurrente que debilita los folículos pilosos, provocando la caída del cabello. Se ha demostrado que los inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) son efectivos por vía oral en pacientes con AA moderada a grave. Realizamos una búsqueda electrónica y un estudio de serie de casos que analizó la efectividad del uso off-label de tofacitinib en alopecia areata en nuestros pacientes. En nuestra revisión se incluyeron 2 ECA (estudios pivotales de baricitinib), 1 metanálisis en red, 3 revisiones sistemáticas/metanálisis y 2 estudios comparativos abiertos. Según los resultados obtenidos en los estudios y revisiones publicadas, los inhibidores de la JAK-quinasa parecen inducir el crecimiento del cabello en aproximadamente la mitad de los pacientes según la abundante evidencia disponible sobre tofacitinib. Los efectos adversos encontrados son los esperados de esta clase de fármacos.

Palabras clave: **Alopecia, tofacitinib, baricitinib, evaluación, eficacia**

INTRODUCTION

Alopecia areata (AA) is an autoimmune disease that occurs with a chronic, recurrent inflammatory process that weakens the hair follicles, causing hair loss, especially on the scalp. [1] A worldwide prevalence of 1 per 1,000 people is estimated, with a lifetime risk of approximately 2%.[2,3] AA can appear in any age range and does not distinguish between sexes. [2]

There are three types of AA: AA patchy, characterized by appearance of round and oval patches on the head or on other places of the body. AA totalis, which presents with complete loss of scalp hair. Finally, AA universalis, when there is total loss of hair on the entire body, face and scalp. [4]

Pathogenesis is not fully known yet. In patients with AA, hair follicles in the growing phase prematurely enter the non-proliferative involution and resting phases, causing hair loss and growth inhibition. [5] In mice, there is an increase in Interleukin (IL)-15 in the hair follicles and this causes the recruitment and activation of CD8(+) NKG2D (+) cytotoxic T cells, which, in turn, produce interferon-γ(INF-γ) and IL-15 further activating the epithelium of the hair follicle. Cell signaling occurs through the Janus kinase (JAK) family of enzymes.[6]

Janus kinase (JAK) inhibitors have been shown to be effective orally in patients with moderate-severe AA[7]. The most studied in this pathology have been Tofacitinib, Baricitinib and Ruxolitinib.

Andrés Sánchez Ruiz · Hospital Universitario de Jaén. Av. del Ejército Español, 10, 23007 Jaén, Spain
andres.sanchez.ruiz2@gmail.com

METHODS

An electronic search was performed in Medline and Embase on february, 2023, according to PRISMA guidelines. The terms used were "alopecia" AND ("tofacitinib" OR "JAK-kinase" OR "baricitnib" OR "ruxolitinib"). We included studies of AA patients treated with iJAK drugs and other oral drugs used in AA. Studies consisting of abstracts or case series with fewer than 10 participants were excluded.

We also reflected the experience in our hospital with the use of tofacitinib off-label in AA. All patients treated for at least one month with tofacitinib were selected. The following variables were collected: sex, date of birth, type of AA, number of dispensings, duration of active treatment in months, whether or not the patient continues to be active, reason for treatment suspension, Severity of Alopecia Tool (SALT) at 36 weeks and adverse reactions. Data were collected from the pharmacy electronic system and from medical records.

A comparative table with the different studies was designed to try to make the comparison more visual (table 1). The following were compiled in this table: number of patients included in the study, date, drugs studied and comparator, main variable, results and adverse reactions.

RESULTS

2 RCTs were included in our review, 1 network meta-analysis, 3 systematic review/metanalysis and 2 open comparative studies.

The available RCTs were the phase 3 BRAVE AA1 and BRAVE AA2 studies[8,9], giving approval to baricitinib 4 mg and 2 mg, respectively, versus placebo. The main variable used in these studies was SALT<20 at week 36, resulting 38.8% of the patients in BRAVE AA1 and 22.8% in BRAVE AA2. The main adverse reactions were acne and elevated levels of creatine kinase, LDL and HDL. Two other studies use the SALT 50 variable as the main variable, as can be

Table 1: Comparative of published studies in AA

Study	Type of study	N	Drug	Comparator	Main outcome	Results	Adverse reactions
BRAVE AA1, BRAVE AA2[8,9]	Phase 2-3 randomized double-blind placebo-controlled trials	1200	Baricitinib 4 mg	Placebo	SALT<20 at week 36	38,8% of patients	Acne, elevated levels of creatin kinase, LDL, HDL
			Baricitinib 2 mg	Placebo	SALT<20 at week 36	22,8% of patients	
Treatments for alopecia areata: A systematic review and metanalysis[10]	Network metanalysis (54 RCTs)	3209	49 treatment options	Several	OR of treatment success rate (>50%)	Tofacinib: OR 6,93 (1,1-44,7) p=0,42	-
JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis[11]	Systematic review/ metanalysis	289	Tofacitinib and other JAK inhibitors		Hair growth: Good response (50-100%) Partial respose (5-50%)	Good respone: 45,7% (31,7-60,3) Partial response: 21,4% (12,4-34,4)	upper respiratory tract infection, urinary tract infection
	30 studies (4 cohorts + 26 case series)						
Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis[12].	Systematic review/metanalysis. 14 studies (6 RCT + 8 observational studies)	275	Tofacitinib		Good/complete hair Regrwth rate	54% (46,3-61,5)	
					Partial hair regrowth rate	26,1% (20,7-32,2)	
Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis[13]	Systematic review/ metanalisis. 12 estudios (10 tofa + 2 ruxo)	346	Tofacitinib (n=288)		SALT 50	All: 66% (54-76%)	Upper respiratory tract infection, urinary tract infection, herpes zoster, herpes simple
			Ruxolitinib (n=58)			Tofacitinib: 62% (49-74)	
An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis and unversalis[14]	Open comparative study	12	Tofacitinib		SALT 50	11/12 patients	Severe hypertension (n=1)
Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study[15]	Open comparative study	75	Tofacitinib 5mg/12h	Ruxolitinib 20mg/12h	Duration of initial hair growth (weeks)	TOF: 4.15±3.27 Weeks	Infections, leukopenia, hypertransaminasemia
						RXL: 7.06±2.47 Weeks	
						(p=0,03)	
					SALT change (%)	TOF: 93.8±3.25 %	
						RXL: 95.2±2.69 %	
						(p=0,17)	
*Results in our hospital	Case series	16	Tofacitinib 5mg/12h		SALT<20 at week 36	43,75% of patients	Hypercoleterolemia

seen in the table below. The most representative study in terms of number of patients was the network meta-analysis[10], with a sample of 3209 patients. It included studies with a total of 49 different treatment options and the results were unified in the variable OR of treatment success rate (>50%), in which tofacitinib obtained an OR of 6.93 (1.1-44.7, p=0.42).

The 3 systematic reviews[11,12,13] identified include around 300 patients each. Two of them included, in addition to tofacitinib, other iJAKs. They differed in the main outcome used, as we can see in Table 1. if we assimilate the main outcomes used in these studies; *good response 50-100%, good/complete hair regrowth rate* and *SALT50*, the results obtained in percentage of success are between 45.7% and 66%.

Table 1 also shows two other studies[14,15] that include a smaller number of patients, as well as the results of the patients analyzed in our hospital and who were treated with tofacitinib.

In general, the most common adverse reactions reported in the different studies analyzed in which iJAK are used are those related to laboratory abnormalities such as hypertransaminemia or elevated creatine kinase and upper respiratory tract and urinary tract infections, as well as viral infections Herpes zoster-like.

On the other hand, we evaluated the efficacy and safety of tofacitinib in the off-label treatment of alopecia areata in adolescents and adults treated at our hospital. The study included 16 patients treated with tofacitinib 5mg/12h, 8 of them women and 8 men, with a mean age of 35 years (median 34 years). The most common form of diagnosed AA was universal (n=9), followed by alopecia diffuse (n=3). 12 patients (75%) were still on treatment at the time of conduct of the study. The median duration of treatment was 30.80 (1.02-53.02) months for the total number of patients, and 20.08 months in the case of patients who discontinued the drug. However, the median duration of treatment was 46 months in patients who achieved total repopulation, all of them active at the time of the study. The efficacy measured according to patients who achieved SALT20 (80% improvement) was 43.75% of patients. In two cases, follow-up was lost. Regarding toxicity, it was declared hypercholesterolemia/hypertriglyceridemia in a total of 4 patients (25%), one of them leading to discontinuation. Another patient failed after first month of treatment for an unspecified intolerance.

DISCUSSION

According to the results obtained in the studies and published reviews, JAK-kinase inhibitors appear to induce hair regrowth in alopecia areata (AA). Although RCTs are only available for the case of baricitinib, the evidence for tofacitinib is abundant, as can be seen in the available meta-analyses. There is heterogeneity in terms of the selected population, treatment regimens used, and efficacy variables chosen among the different studies. However, in general the results seem to be similar, with significant percentages of patients benefiting to a greater or lesser extent from treatment with JAK-kinase inhibitors. This fact is also reflected in our small sample of patients, in which slightly less than half of them presented complete or almost complete repopulation of hair. The adverse effects found in the evidence analyzed are those expected from this class of drugs, highlighting analytical abnormalities (creatine kinase, transaminases) and infections (upper respiratory tract, Herpes-Zoster).

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

BIBLIOGRAPHY

1. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:397-403. doi:10.2147/CCID.S53985.
2. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):1-12. doi:10.1016/j.jaad.2017.04.1141
3. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. J Invest Dermatol. 2014;134(4):1141-1142. doi:10.1038/jid.2013.464
4. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jan;34(1):192-201. doi: 10.1111/jdv.15937.
5. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17011. doi:10.1038/nrdp.2017.11
6. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med. 2014;20(9):1043-1049. doi:10.1038/nm.3645
7. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. Dermatology. 2019;235(2):130-136. doi:10.1159/000494613
8. King B, Ko J, Forman S et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: phase 2 results from a randomized controlled study. J Am Aad Dermatol 2021; 85:847–53.
9. King B, Ohyama M, Kwon O et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. N Engl J Med 2022; 5:1687–99.
10. Fukumoto T, Fukumoto R, Magno E, Oka M, Nishigori C, Horita N. Treatments for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. Dermatol Ther. 2021;34(3). doi:10.1111/dth.14916.
11. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):850-856. doi:10.1111/jdv.15489
12. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;34(1):192-201. doi:10.1111/jdv.15937
13. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021;87:621-627. doi:10.25259/ijdvl_975_19
14. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. J Investig Dermatol. 2018;138(7):1539-1545. doi:10.1016/j.jid.2018.01.032
15. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. Dermatology. 2018;235(2):130-136. doi:10.1159/000494613

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

Efectividad, seguridad y calidad de vida de dupilumab en la dermatitis atópica

Palomo Palomo C[1], Guerra Estévez D[1], Ganfornina Andrades A[1,2], Parrado González A[3], Romero Alonso MM[1], Reyes Malia M[1]
1. Servicio Farmacia. Hospital Infanta Elena. Huelva. España
2. Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud. Huelva. España
3. Departamento de Psicología Social, Evolutiva y de la Educación. Universidad de Huelva. Huelva. España.

Fecha de recepción: 18/05/2023 - Fecha de aceptación: 14/06/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400014

RESUMEN

Objetivos: Analizar la efectividad y la seguridad de dupilumab en pacientes con dermatitis atópica moderada-grave, así como valorar el efecto del fármaco en la calidad de vida.
Métodos: Estudio experimental prospectivo de pacientes diagnosticados de dermatitis atópica moderada-grave realizado entre julio-2022 y enero-2023. La selección se llevó a cabo mediante un muestreo no probabilístico intencional y se utilizó un diseño experimental de un caso único. Para evaluar la efectividad se registró la evolución de las variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad (EASI, SCORAD, POEM y número de áreas corporales afectadas) en dos fases: antes y durante el tratamiento, hasta la semana 24. Además, se emplearon cuestionarios para medir la calidad de vida. La seguridad se evaluó mediante el perfil de efectos adversos.
Resultados: Se incluyó un único paciente diagnosticado de dermatitis atópica grave. La puntuación media de las variables relacionadas con la gravedad, antes y durante el tratamiento fueron, respectivamente: EASI= 23,53 vs. 3,93; SCORAD= 70,80 vs. 28,39; POEM= 2,04 vs. 0,47; número de áreas corporales afectadas= 20,66 vs. 6,17. El análisis visual de criterio dual mostró un efecto favorable del tratamiento a partir de la semana 16. El valor NAP mostró un efecto alto del tratamiento para las puntuaciones EASI, SCORAD, POEM (NAP=1.00, p<0.001, 95%IC:1.00-100) y número de áreas corporales afectadas (NAP=0.98, p<0.001, 95% IC:0.64-100). El paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leve.
Conclusiones: Dupilumab puede considerarse un fármaco efectivo en la dermatitis atópica modera-grave a partir de la semana 16, mejorando notablemente la calidad de vida de los pacientes y con un perfil de efectos adversos leve.

Palabras clave: **dupilumab, dermatitis atópica, EASI, calidad de vida, conjuntivitis.**

Effectiveness, safety and quality of life of dupilumab in atopic dermatitis

SUMMARY:

Objectives: To analyze the effectiveness and safety of dupilumab in patients with moderate-severe atopic dermatitis, as well as to assess the effect on the quality of life of patients.
Methods: A prospective experimental study was carried out including patients with moderate-severe atopic dermatitis between July 2022-January 2023. For the selection of patients, an intentional non-probabilistic sampling was used. This study is a single case experimental design. To assess the effectiveness of the treatment, the evolution of the variables related to the severity of the disease (EASI, SCORAD, POEM and number of affected body areas) was recorded in two phases: before treatment and during treatment up to week 24. In addition, questionnaires were used to measure the quality of life. Safety was evaluated through the adverse effect profile.
Results: A single patient diagnosed with severe atopic dermatitis was included. The average score of the variables used to assess the severity of the disease before and during treatment were, respectively: EASI= 23.53 vs. 3.93; SCORAD= 70.80 vs. 28.39; POEM= 2.04 vs. 0.47; number of affected body areas = 20.66 vs. 6.17. Dual criteria visual analysis showed a favorable treatment effect that was maintained from week 16. The NAP value showed a high treatment effect for EASI, SCORAD, POEM scores (NAP=1.00, p<0.001, 95% CI:1.00-100) and number of affected body areas (NAP=0.98, p<0.001, 95% CI:0.64-100). The patient presented mild conjunctivitis as the only adverse effect.
Conclusions: Dupilumab can be considered effective for the treatment of moderate-severe atopic dermatitis from week 16, significantly improving the quality of life of patients. The adverse effects registered were mild and already known.

Keywords: **dupilumab, atopic dermatitis, EASI, quality of life, conjunctivitis.**

Ana Ganfornina Andrades · Servicio de Farmacia Hospitalaria. 7ª planta. Hospital Infanta Elena. Ctra. Sevilla-Huelva, s/n. 21080, Huelva.
anaganand@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA), también llamada eccema tópico, es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, caracterizada por la presencia de lesiones eccematosas, xerosis y prurito intenso. Cursa alternando periodos de brotes, de duración e intensidad variables, con periodos de remisión y, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas asociadas a la DA pueden repercutir en la vida diaria de quienes la padecen, produciendo trastornos del sueño, ansiedad, depresión y baja autoestima. Todo ello afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes y sus familiares[1].

Se trata de una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia del 15%-20% en niños y del 1%-3% en adultos. La prevalencia en España de la DA moderada-grave oscila entorno al 0,08%. El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras que el 85% de los pacientes desarrollan la enfermedad por primera vez antes de los cinco años, resolviéndose de manera espontánea durante la niñez, algunas revisiones señalan que hasta el 40% de los casos puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta. Esto se conoce con el nombre de "marcha atópica", caracterizada por una secuencia típica de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica) que se inician en la infancia y pueden culminar en la edad adulta[1–4].

La gravedad de la enfermedad puede valorarse según diferentes escalas que analizan la extensión de las áreas corporales afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Entre ellas se encuentran: la escala SCORAD *(SCORing Atopic Dermatitis*), que evalúa signos y síntomas subjetivos; la escala EASI (*Eczema Area and Severity Index*), centrada en los signos; y la escala POEM (*Patient Oriented Eccema Measure*) orientada a la sintomatología. Según estas escalas la DA modera se define como SCORAD 25-50 o EASI 7-21 o POEM 8-16, y la DA grave como SCORAD>50 o EASI 21-72 (>50 muy grave) o POEM 17-28 (>25 muy grave)[1]. Además, existen escalas de calidad de vida, como la DLQI (Dermatology Life Quality Index). Esta escala tiene una puntuación de 0 a 30 y analiza el impacto de la enfermedad durante la última semana en seis aspectos de la vida del paciente (sensación, actividades diarias, ocio, vida laboral, relaciones interpersonales y tratamiento)[5].

La fisiopatología de la DA es multifactorial. La disposición genética y los factores ambientales coexisten con una marcada disfunción de la barrera cutánea y una desregulación inmunitaria tipo 2. Durante la enfermedad, los linfocitos T Helper 2 secretan varias citoquinas, entre ellas la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), las cuales juegan un papel clave en proceso proinflamatorio, disminuyendo la expresión de proteínas estructurales de la epidermis, y dando lugar a la formación de lesiones inflamatorias muy pruriginosas[6].

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal indicado en adultos y niños mayores de 12 años candidatos a tratamiento sistémico para tratar la DA moderada-grave, y en niños de 6 a 11 años, también candidatos a tratamiento sistémico, diagnosticados de DA grave. Este fármaco actúa inhibiendo la señalización de dos interleucinas implicadas en la enfermedad, la IL-4 y la IL-13, reduciendo la inflamación de la piel y el prurito intenso[1,7].

El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con dupilumab en pacientes diagnosticados de DA moderada-grave, así como medir el impacto del mismo en la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental prospectivo de un caso único en un hospital de segundo nivel con el fin de evaluar la efectividad, la seguridad y la calidad de vida del tratamiento con dupilumab en la DA modera-grave. El estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (Nº aprobación: 1556-N-21). Para seleccionar a los participantes se llevó a cabo un muestreo no probabilístico intencional. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los mismos antes de iniciar cualquier procedimiento.

Los criterios de inclusión fueron los del Protocolo Farmacoclínico del Uso de Dupilumab en la Dermatitis Atópica Grave en Pacientes Adultos en el Sistema Nacional de Salud[(8)]: edad ≥18 años, EASI ≥21, PGA/IGA (Physician Global Assessment)≥3, BSA (Afectación Mínima del Área de Superficie Corporal)≥10%, ser candidato a tratamiento sistémico, refractario a medicación tópica, experiencia previa insatisfactoria con ciclosporina o contraindicación a la misma. Los participantes que cumplieron los criterios de inclusión recibieron una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. Los criterios de exclusión fueron cualquier condición incapacitante para la cumplimentación de cuestionarios, como dificultades en la compresión y expresión del idioma.

Se utilizó un Diseño Experimental de Caso Único (DECU). Los DECU son diseños experimentales destinados a probar el efecto de una intervención en un pequeño número de pacientes (típicamente de 1 a 3), utilizando registros sucesivos a lo largo del tiempo (sesiones, días, semanas, etc.), antes, durante y, en algunos casos, tras la retirada de un tratamiento. Además, incluyen el análisis de datos específicos del método, como análisis visuales y estadísticos.

Se siguió un esquema tipo A-B consistente en el registro de variables resultado a lo largo de dos fases: antes del tratamiento (fase de línea base) y durante el tratamiento (fase de tratamiento). Esto permitió cuantificar la evolución de dichas variables y, por lo tanto, los efectos del tratamiento. Se emplearon tres variables resultado para medir la gravedad de la enfermedad (EASI, SCORAD y POEM). También se incluyó una medida para evaluar el número de secciones corporales afectadas por la enfermedad. Se emplearon cuestionarios subjetivos para medir la calidad de vida del pacientes, cuyos resultados se parametrizaron con la escala DLQI. La seguridad se evaluó a través del perfil de efectos adversos que refería el paciente en las sucesivas revisiones médicas.

En cuanto a la estrategia analítica, se calcularon las medidas estandarizadas de acuerdo con el manual de cada escala (EASI, SCORAD y POEM). Para analizar los resultados del DECU, se realizó un análisis visual de los gráficos de cada medida que, posteriormente, fueron confirmados con los análisis estadísticos[9]. El análisis visual se basó en el Método de Criterio Dual Conservativo de Fisher[10,] basado en la proyección de la línea de nivel (promedio) y la línea de tendencia de la línea base en la fase de intervención. Este método permite visualizar el efecto, o no, de la

intervención, al determinar la cantidad de observaciones de la fase de tratamiento que están por encima o por debajo de la línea de nivel y de tendencia de la línea base. En el presente estudio, cuantos menos puntos haya sobre estas dos líneas, más pronunciado es el efecto de la intervención. El criterio dual conservativo se calculó en el sitio web Manolov: https://manolov.shinyapps.io/Overlap/.

Posteriormente, para el análisis estadístico, se utilizó el Índice de No Solapamiento de todos los Pares (Non-Overlapping of All Pairs; NAP), el cual calcula el número de observaciones no superpuestas entre la fase de línea base y la fase de tratamiento[11]. Para un resultado que es deseable disminuir, el índice NAP es la proporción de todas las comparaciones por pares en la que la observación de la fase de tratamiento no supera la observación de la fase de línea base. Los pares empatados obtienen un peso de 0.5. Cuantas menos observaciones superpuestas entre las fases, más probable es que la intervención sea efectiva. El índice NAP puede interpretase como una estimación de la probabilidad de que una observación seleccionada al azar de la fase de tratamiento (B) mejore con respecto a una observación seleccionada al azar de la fase de línea base (A). Para un resultado que se desea una disminución, el parámetro del tamaño del efecto es: ø=Pr(YB<YA)+0.5×Pr(YB=YA). El índice NAP se calculó como una estimación del tamaño del efecto de la intervención para complementar el método de doble criterio conservativo, el cual ofrece solo una ayuda de análisis visual. Su valor varía entre 0 y 1, categorizándose como efecto débil (0-0.65), medio (0.66-0.92) y fuerte (0.93-1). Esto se utilizó para satisfacer la recomendación del DECU de utilizar tanto un análisis visual como un cálculo del tamaño del efecto[12]. El índice NAP se calculó en el sitio web Pustejovsky: https://jepusto.shinyapps.io/SCD-effect-sizes/. El valor de p se calculó en el sitio web Vannest et al.: http://www.singlecaseresearch.org.

RESULTADOS

El presente estudio incluyó un único paciente varón de 28 años de edad que presentaba un cuadro cutáneo de larga evolución (aproximadamente 6 años), motivo por el cual fue atendido en las consultas de Dermatología. En la primera exploración, el paciente presentaba placas eritematosas y descamativas distribuidas ampliamente por el tronco y ambas extremidades, así como pápulas hipertróficas excoriadas por rascado; siendo diagnosticado de DA severa. Se indicó inicio de tratamiento con ciclosporina, antihistamínicos y corticoides orales y tópicos. Debido a la escasa mejoría observada, en la siguiente revisión, se añadió metotrexato al tratamiento. Sin embargo, tras siete meses de tratamientos sistémicos y tópicos, el paciente no presentó mejoría clínica significativa, por lo que fue propuesto para iniciar tratamiento con dupilumab.

El examen dermatológico previo al inicio del tratamiento con dupilumab evidenció que el paciente presentaba un extenso eccema que comprometía principalmente las extremidades inferiores, superiores y el tronco. En cuanto a las escalas de valoración de la gravedad de la enfermedad, el paciente presentaba: EASI = 26, SCORAD = 72 y PGA=4. Por todo ello, el paciente cumplía con los criterios establecidos para iniciar tratamiento con dupilumab y participar en el estudio.

Se realizaron tres medidas semanales previas al inicio del tratamiento (línea base). Estas medidas de línea base presentaron un nivel de estabilidad alto, sin tendencia de mejoría espontánea del eccema. El tratamiento con dupilumab se inició una semana después de la última medida de línea base y, una semana después de la primera administración, se estableció la primera medida de la fase de intervención. Se incluyeron un total de 23 medidas semanales, con una desviación de ± 3 días. Las medias y desviaciones típicas para cada variable en la fase de tratamiento se muestran en la Tabla 1. El análisis de criterio dual mostró un efecto favorable y pronunciado del tratamiento (Figura 1), observándose una disminución en las puntuaciones de las 4 medidas de resultado establecidas, que se mantienen a partir de la semana 16 de tratamiento. Sin embargo, se observó un ligero aumento en la severidad del eccema en las semanas 7 y 8, coincidiendo con la recomendación del dermatólogo responsable de interrumpir la administración del tratamiento debido a la vacunación del paciente frente a la COVID-19. Las puntuaciones volvieron a disminuir tras la continuación del tratamiento. El valor NAP coincidió con el criterio dual, con un efecto alto del tratamiento para las puntuaciones EASI (NAP=1.00, p<0.001, 95% [IC] (1.00-100)); SCORAD (NAP=1.00, p<0.001, 95% IC (1.00-100)); POEM (NAP=1.00, p<0.001, 95% IC (1.00-100)) y número de áreas corporales afectadas (NAP=0.98, p<0.001, 95% IC 0.64-100)).

En cuanto a la calidad de vida, se llevaron a cabo semanalmente, durante 25 semanas desde el inicio del tratamiento, cuestionarios para valorar el impacto en la misma producido por la enfermedad, referida de manera subjetiva por el propio paciente. Se logró un DLQI= 0 tras 5 semanas de tratamiento. Aunque en la semana 8 se observó un empeoramiento coincidiendo con la recomendación del clínico de suspender temporalmente el tratamiento por vacunación frente a la COVID-19, la calidad de vida mejoró sustancialmente con el empleo de dupilumab y se mantuvo a partir de la semana 10 (Figura 2).

En relación con la seguridad, el paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leves y transitorias que fueron resueltas satisfactoriamente con tratamiento tópico/oftálmico.

Tabla 1. Puntuación media y desviación típica de las variables incluidas para evaluar la dermatitis atópica en las fases de línea base y de tratamiento.

Escalas de Gravedad	Fase de línea base M (DT)	Fase de tratamiento M (DT)
EASI	23,53 (3,60)	3,93 (4,35)
SCORAD	70,80 (1,51)	28,39 (10,53)
POEM	2,04 (0,13)	0,47 (0,22)
Nº Áreas corporales afectadas	20,66 (2,51)	6,17 (5,77)

Figura 1. Evolución de la puntuación EASI (A), SCORAD (B), POEM (C) y número de áreas corporales afectadas (D) en la fase de línea base y la fase de tratamiento.

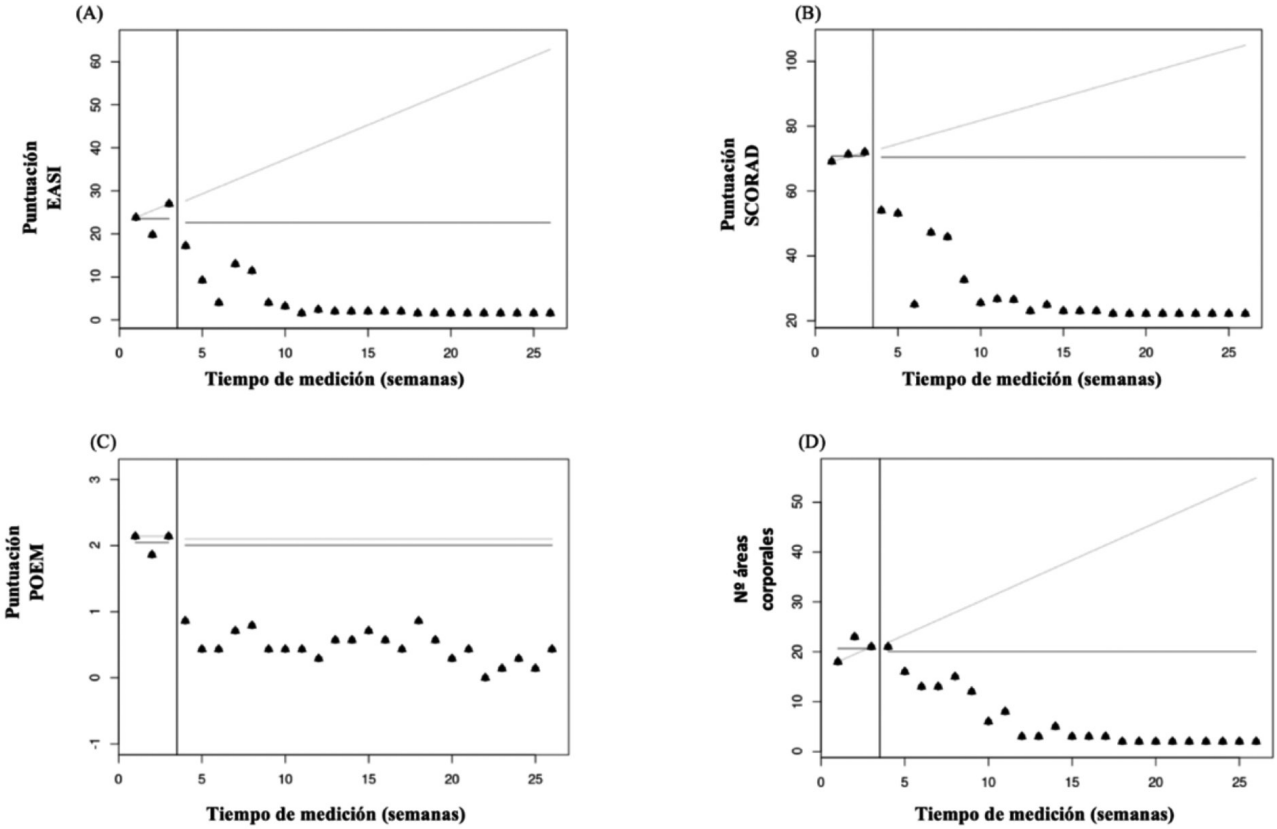


Figura 1. La línea verde representa la línea de tendencia de la línea base, la línea roja representa la línea de nivel (promedio) de la línea base. Estas dos líneas proyectadas en la fase de intervención permiten realizar el análisis visual a partir del Método de Criterio Dual Conservativo de Fisher. Cuantos más puntos por debajo de ambas líneas en la fase de intervención, más pronunciado será el efecto del tratamiento.

Figura 2. Evolución de la puntuación DLQI durante las primeras 25 semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal indicado para tratar la DA moderada-grave. Actúa inhibiendo la señalización de dos interleucinas implicadas en la enfermedad, la IL-4 y IL-13, reduciendo así la inflamación de la piel y el prurito intenso[13].

En nuestro estudio, el paciente presentó tras 16 semanas de tratamiento una disminución de todas las variables relacionadas con la extensión y gravedad de la enfermedad: EASI, SCORAD, POEM y número de áreas corporales afectadas, que se mantuvieron hasta la semana 24 de tratamiento; tal y como se describe en los ensayos clínicos que permitieron la aprobación del fármaco[14–16] Existen estudios en vida real y meta-análisis publicados[17] que evidencian la mejoría clínica que experimentan los pacientes en tratamiento con dupilumab. Así, Armario-Hita et al.[6] describen una serie de casos de 70 pacientes diagnosticados de DA moderada-grave. Todos ellos habían recibido tratamiento previo con corticoides, el 97% con ciclosporina, el 67% con fototerapia y el 31% con terapias biológicas off-label. La gravedad de la enfermedad fue evaluada en la semana 24, obteniendo un EASI=6,5, un SCORAD=15 y un valor de 2,4 en la Escala Analógica Visual (EVA) del prurito; correspondientes a una reducción del 79,3%, 69,3% y 69,9% frente a los valores basales, respectivamente. También Matsutani et al.[18] y Neltis et al.[19] valoraron la gravedad de la enfermedad en la semana 16 del tratamiento obteniendo una reducción del valor EASI respecto al basal del 73,1% y 81,6%, respectivamente. Del mismo modo, existen estudios publicados donde los pacientes alcanzaron un EASI-75 (mejoría del 75% en la variable EASI) a partir de la semana 30 del tratamiento[20–22]. No obstante, un porcentaje de pacientes incluidos en el estudio de Ribero et al.[23] y Neltis et al.[24] lo lograron en la semana 16. En cuanto a la escalas SCORAD, POEM y DLQI, en el estudio de Tauber et al.[25] los pacientes alcanzaron una disminución del 55% en el valor SCORAD en la semana 16 respecto al valor basal, mientras que Matsutani et al.[18], en la semana 16, lograron una reducción del POEM del 72,1% y una mejora en la calidad de vida (DLQI) del 73,6%.

La efectividad de dupilumab a largo plazo ha sido evaluada en la práctica clínica real mediante serie de casos. Los resultados a 156 semanas en 30 pacientes con DA moderada-grave muestran un 88% de reducción del SCORAD, un 77% de reducción del prurito medido por la escala EVA y una disminución del 88% del DLQI[26]. También se analizó la efectividad del fármaco en 62 pacientes a las 120 semanas desde el inicio del tratamiento. Más de la mitad alcanzaron el EASI-75 en la semana 16, con mantenimiento en la semana 120. Estos pacientes mostraron del mismo modo una evolución favorable del prurito y de la calidad de vida a lo largo de las semanas[27].

No obstante, aunque los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios realizados en vida real muestran que dupilumab es efectivo en la mayoría de los pacientes con DA moderada-grave, tanto a corto como a largo plazo, existe un número considerable de pacientes (entorno a un 30%) refractarios al tratamiento. Esto es debido a que ciertas características clínicas de la micosis fungoide, la dermatitis alérgica de contacto y la psoriasis son similares a la DA, por lo que aquellos pacientes mal diagnosticados, en tratamiento con dupilumab, podrían ser evaluados como no respondedores. Además, existen una serie de factores que intervienen en el desarrollo y exacerbación de la DA, y que pueden afectar a la respuesta del tratamiento con dupilumab, como son: la heterogeneidad asociada a la raza, la genética, los factores ambientales, los biomarcadores que intervienen en la enfermedad, la gravedad del picor, las lesiones cutáneas y los tratamientos previos recibidos[17].

En cuanto a la seguridad del fármaco, nuestro paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leve, coincidiendo con el perfil de seguridad ya conocido para dupilumab[1,13,17]. En la literatura científica publicada se ha evaluado la seguridad de dupilumab como variable primaria centrada en la aparición de conjuntivitis. De 2.677 pacientes incluidos en un ensayo, 536 presentaron al menos una conjuntivitis (20%): 248 leve (9,3%), 262 moderada (9,8%) y 26 grave (1,0%). La conjuntivitis fue solucionada en el 86% de los pacientes y solo se suspendió el tratamiento por este efecto adverso en 14 pacientes (0,5%)[28].

La limitación de nuestro estudio es el corto período de seguimiento, este debería ser mayor para confirmar que se mantienen los resultados. El hecho de tratarse de un fármaco que está sujeto a determinados criterios clínicos para su uso justificaría los pocos pacientes que suelen incluir los estudios publicados en la práctica clínica real. Idealmente, los ensayos futuros deberían evaluar la respuesta de dupilumab en la práctica clínica habitual en una población más amplia, con períodos de seguimiento más prolongados y no solo en la enfermedad grave. Además, sería interesante indagar acerca de los diferentes patrones de respuesta al tratamiento según diferentes fenotipos, ya que la DA presenta una patología muy heterogénea.

CONCLUSIONES

En este DECU, dupilumab mostró un perfil de eficacia favorable a partir de la semana 16 en el tratamiento de la DA modera-grave en una población de larga evolución, multifracaso y difícil de tratar. Dupilumab mejoró notablemente la calidad de vida de los pacientes, con un perfil de efectos adversos leve y manejable.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf.
2. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):78–88.
3. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in three areas of Spain. J Invest Allergol Clin Immunol. 2018;28(3):195–7.
4. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(5):1132–8.
5. Jones-Caballeroa M, Peñas PF. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología. Actas Dermosifiliogr. 2022;93(8):481–9.
6. Armario-Hita JC, Pereyra-Rodriguez J, Silvestre JF, Ruiz-Villaverde R, Valero A, Izu-Belloso R, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. Br J Dermatol. 2019;181(5):1072–4.
7. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Dupilumab. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos.

8. Protocolo Farmacoclínico del Uso de Dupilumab en la Dermatitis Atópica Grave en Pacientes Adultos en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_der [Internet]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica__grave_adultos.pdf
9. Kratochwill TR, Hitchcock JH, Horner RH, Levin JR, Odom SL, Rindskopf DM, et al. Single-case intervention research design standards. Remedial Spec Educ. 2013;34(1):26–38.
10. Fisher WW, Kelley ME, Lomas JE. Visual aids and structured criteria for improving visual inspection and interpretation of single-case designs. J Appl Behav Anal. 2003;36(3):387–406.
11. Parker RI, Vannest K. An improved effect size for single-case research: non overlap of all pairs. BehavTher. 2009;40(4):357–67.
12. Krasny-Pacini A, Evans J. Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation: a practical guide. Ann Phys Rehab Med. 2018;61(3):164–79.
13. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de dupilumab (Dupixent®)[Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html.
14. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2287–303.
15. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. Br J Dermatol. 2018;178(5):1083–101.
16. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335–48.
17. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. JID Innov. 2021;1(3):100042.
18. Matsutani M, Imai Y, Inoue Y, Hosotani Y, Kusakabe M, Natsuaki M, et al. Real-world use of dupilumab for 53 patients with atopic dermatitis in Japan. J Cutan Immunol Allergy. 2020;3(2):35–6.
19. Nettis E, Patella V, Lombardo C, Detoraki A, Macchia L, Leo E Di, et al. Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. Allergy. 2020;75(10):2653–61.
20. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. A 48-week update of a multicentre real-life experience of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. J Dermatol Treat. 2022;33(2):1146–9.
21. Kreeshan FC, Al-Janabi A, Warren RB, Hunte HJA. Real-World Experience and Laboratory Monitoring of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in a Tertiary Centre. Dermatol Ther. 2021;11(1):149–60.
22. Tavecchio S, Angileri L, Giuffrida FP, Germiniasi F, Marzano AV, Ferrucci S. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. J Clin Med. 2020;9(9):2684.
23. Ribero S, Giura MT, Viola R, Ramondetta A, Siliquini N, Cardone P, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adult cohort: a real-life Italian tertiary centre experience. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(8):e380-383.
24. Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, Pellacani G, Foti C, Leo E Di, et al. Use of Dupilumab in 543 Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32(2):124–32.
25. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, Bonnecaze G De, Mouchon E, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. Br J Dermatol. 2019;180(6):1551–2.
26. Alcántara Luna S, et al. Efectividad y seguridad a largo plazo en práctica clínica real de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave. Resultados a 156 semanas. Sección Andaluza de la AEDV;2021. Póster 4244.
27. Tous F, et al. Experiencia del tratamiento con dupilumab en práctica clínica real: Mantenimiento de la respuesta a largo plazo. Póster: Presentado en AEDV 2022; Málaga, España; 1-4 de junio de 2022.
28. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, Bruin-Weller M de, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2022;23(3):393–408.

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

Uso de anticonceptivos orales en alumnas universitarias. Comodoro Rivadavia. Chubut. Argentina.

Carrizo A, Namuncurá S, Scetta N, Alamo M, Alcalde Bahamonde S, Uhrich AV
Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB). Comodoro Rivadavia, Provincia de Chubut. (Argentina).

Fecha de recepción: 17/05/2023 - Fecha de aceptación: 15/06/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400015

RESUMEN

Los anticonceptivos orales constituyen uno de los métodos anticonceptivos más utilizados. La eficacia de los mismos puede verse disminuida y provocar embarazos no deseados en determinadas situaciones (olvido de toma, vómitos, diarrea y toma conjunta con otros fármacos). Es importante detectar si todas las usuarias utilizan correctamente el anticonceptivo oral.

Se llevó a cabo un estudio transversal y descriptivo. Se diseñó una encuesta la cual se administró a 329 alumnas de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. Se analizaron los resultados y se confeccionó material educativo para concientizar a la población estudiantil.

Se observó un uso adecuado de los anticonceptivos orales en las estudiantes. Sin embargo, no poseen información suficiente en cuanto a qué medidas tomar en situaciones donde la efectividad del método se ve disminuida.

Palabras clave: **anticonceptivos orales, prevención, estudiantes universitarias**

Use of contraceptive in university students. Comodoro Rivadavia. Argentina.

SUMMARY:

Oral contraceptives are one of the most widely used contraceptive methods. The effectiveness of these can be diminished and cause unwanted pregnancies in certain situations (forgetting to take, vomiting, diarrhea and taking it together with other drugs). Is important to detect if all users use the oral contraceptive correctly.

A cross-sectional and descriptive study was carried out. A survey was designed which was administered to 329 students of the National University of Patagonia San Juan Bosco. The results were analyzed and educational material was prepared to raise awareness among the student population.

Adequate use of oral contraceptives by the students was observed. However, they do not have sufficient information as to what measures to take in situations where the effectiveness of the method is diminished.

Keywords: **oral contraceptive, prevention, university student.**

INTRODUCCIÓN

El uso de los anticonceptivos orales (AO) comienza generalmente a una edad temprana en la adolescencia[1]. Estudios previos realizados en esta etapa identificaron problemas con el uso de los métodos más frecuentemente utilizados por las adolescentes (AO y preservativos). En el caso los AO, las dificultades se relacionan con su modalidad de uso y con los efectos adversos experimentados o atribuidos a este grupo de fármacos[2].

En Argentina, en el año 2002 se sancionó la Ley 25673 de creación del Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable[3], el cual se reglamenta en marzo de 2003, y en 2006 se sancionó la Ley 26150 de creación del Programa Nacional de Educación Sexual Integral[4].

Para promover la salud sexual y reproductiva de la población en general y de los adolescentes en particular, resulta relevante investigar los factores que pueden dificultar el uso efectivo de estos medicamentos.

Se calcula que en 2019 había 1900 millones de mujeres en edad reproductiva (entre 15 y 49 años) en el mundo, de las cuales 1112 millones precisan planificación familiar. De ellas, 842 millones utilizan métodos anticonceptivos y 270 millones tienen necesidades desatendidas en materia de anticoncepción[5].

Analía Verónica Uhrich · Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB). Km 4, 9000, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.
auhrich2001@yahoo.com

De la amplia variedad de métodos anticonceptivos existentes en el mercado uno de los más usados por la población femenina con edades comprendidas entre los 20 y 34 años son los anticonceptivos orales[6].

Si bien los AO son altamente efectivos, económicos y relativamente seguros[7-9], el uso incorrecto como olvidos en la toma y/o incumplimiento, así como también presencia de vómitos y/o diarrea durante el tratamiento con estos fármacos, y la toma conjunta con otros medicamentos, puede hacer que la eficacia del método disminuya y provoque embarazos no deseados[10]. Otro aspecto importante es que su uso en mujeres fumadoras puede producir un incremento del riesgo cardiovascular con posibilidad de sufrir tromboembolismo[11].

Por lo anteriormente expuesto es importante detectar el grado de conocimiento de estos medicamentos por parte de las usuarias y como proceden frente a los inconvenientes que puedan presentar los mismos.

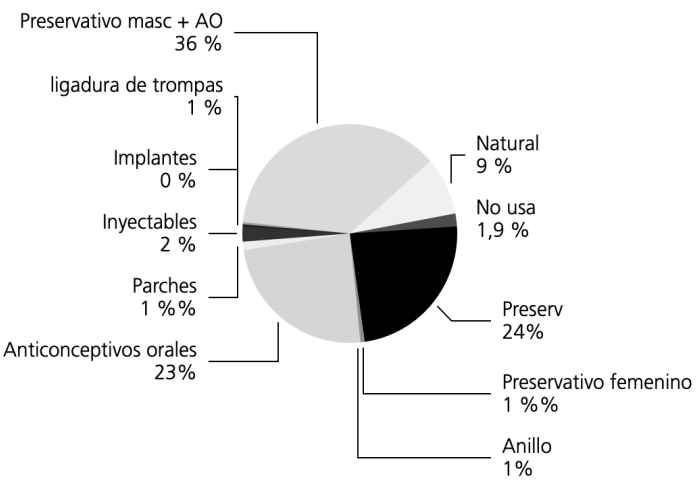
La información respecto al uso correcto de los anticonceptivos orales en población joven o de estudios superiores no está reportada, de aquí surge la necesidad de realizar un estudio sobre este tema.

El objetivo de este trabajo fue conocer y analizar el uso de anticonceptivos orales por parte de alumnas de la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (UNPSJB) y en base a ello promover el uso adecuado de estos medicamentos.

MATERIALES Y METODOS

El método empleado fue un estudio observacional de corte transversal y descriptivo a través de una encuesta que fue completada de forma voluntaria y anónima. La misma se administró a 329 alumnas de todas las Facultades de la UNPSJB de la ciudad de Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina. Para la encuesta se realizó un cuestionario impreso con preguntas de respuestas cerradas y de opciones múltiples a fin de investigar las siguientes variables: edad, enfermedades preexistentes, métodos anticonceptivos utilizados regularmente, uso de AO, hábitos con el cigarrillo, conocimientos en casos de: olvido de la toma del AO, toma conjunta con otros medicamentos, presencia de afecciones como vómitos y/o diarrea luego de haber administrado el AO.

Figura 1. Métodos anticonceptivos utilizados.



Para el procesamiento estadístico los datos fueron registrados con la asistencia del Programa Microsoft Excel (versión Enterprise 2007).

Finalizada las etapas de diseño, administración de la encuesta y análisis de los resultados se elaboró material educativo en forma de folletos, se realizaron charlas on-line y presenciales a la comunidad universitaria.

RESULTADOS

Se llevaron a cabo 329 encuestas sobre el conocimiento de la utilización de anticonceptivos orales en alumnas de la UNPSJB de la ciudad de Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina. El 75 % de las alumnas encuestadas presentaron una edad comprendida entre 18 y 25 años, el 20 % entre 26 y 33 años, el 3 % entre 34 y 41 años y el 2 % entre 41 y 50 años. El 86 % de las alumnas manifestó no presentar ninguna patología crónica. Los métodos anticonceptivos más utilizados por las estudiantes fueron el preservativo masculino y los anticonceptivos orales, sin embargo, el 1,9 % manifestó que no utiliza ningún método y el 8,57 % utiliza el método natural (Figura 1).

El 74 % de las usuarias admitieron ser no fumadoras. En la Figura 2 se puede observar el consumo de cigarrillos.

En cuanto a la frecuencia de olvido, un 54,7 % alega nunca olvidar la toma diaria del AO (Figura 3). En caso de olvidos que no superan las 12 horas, el 80,7 % de las encuestadas admitió tomar el anticonceptivo lo antes posible (Figura 4). En el caso de que el olvido supere las 12 horas, el 41 % manifestó tomar el anticonceptivo lo antes posible, y el 40,5% tomarlo lo antes posible pero adicionando medidas complementarias de anticoncepción (Figura 5).

Ante vómitos y diarreas intensas ocasionadas después de la toma del AO, el 55 % consulta al médico, el 26,8 % continúa el esquema anticonceptivo como siempre y un 18,2 % vuelve a tomar un comprimido de AO.

La forma de actuación ante la toma conjunta con otra medicación (antibióticos, laxantes, etc.) fue: un 40,1 % consulta al médico, un 32,6 % no toma ninguna medida y un 27,3 % toma medidas anticonceptivas adicionales.

Figura 2. Frecuencia del hábito del cigarrillo.

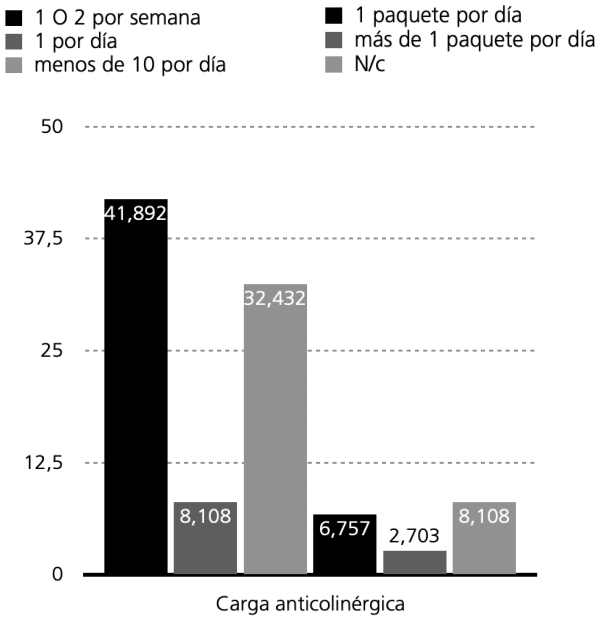


Figura 3. Frecuencia de olvido en la toma del AO.

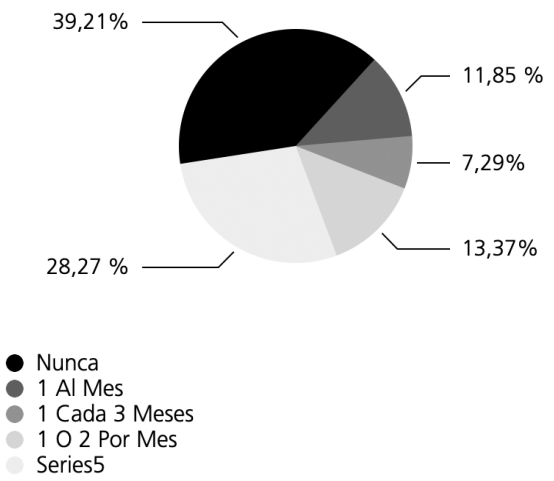


Figura 4. Medidas que toman cuando pasan menos de 12 horas de olvido de la toma del AO.

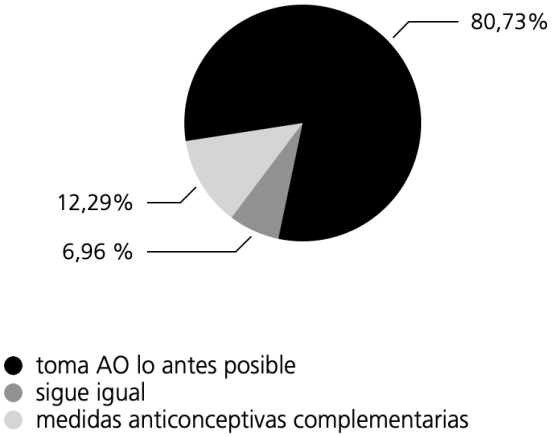
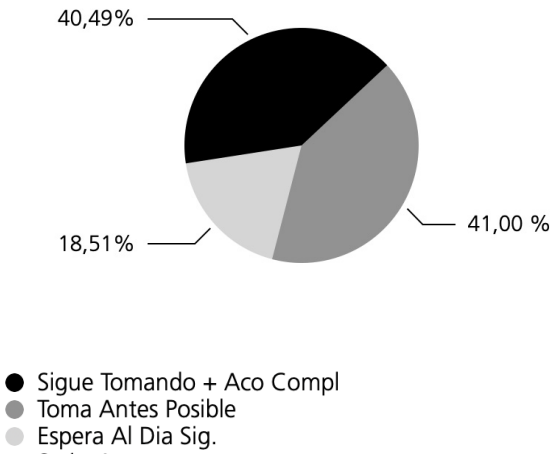


Figura 5. Medidas que toman cuando pasan más de 12 horas de olvido de la toma del AO.



DISCUSIÓN

Los métodos anticonceptivos más utilizados desde temprana edad son los anticonceptivos orales y preservativos[1]. En nuestro estudio realizado en estudiantes de edades comprendidas entre 18 hasta 50 años los métodos utilizados con más frecuencia concuerdan con los resultados obtenidos por Sánchez et al[6].

En mujeres mayores de 35 años de edad, el uso de AO se asocia a un mayor riesgo de patologías arteriales como infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y enfermedad tromboembólica, sobre todo cuando existen otros factores de riesgo como hipertensión y consumo de cigarrillos[6-12-13]. La mayoría de la población de estudio no presenta patologías crónicas, lo cual es una ventaja a la hora de tener en cuenta los efectos adversos de estos medicamentos. Se trata de mujeres no fumadoras sin problemas de salud que están menos expuestas a sufrir riesgos asociados al uso de AO como son el aumento de riesgo cardiovascular o el riesgo de tromboembolismo.

Existen criterios de manejo cuando se olvida la toma de un comprimido, estas recomendaciones son dependientes principalmente del tiempo que ha transcurrido desde el horario de toma. En líneas generales, ante un olvido menor a doce horas se recomienda tomar el comprimido olvidado y continuar el tratamiento de manera normal, y frente a un olvido mayor a doce horas y menor a 24 horas, se recomienda continuar con la toma del comprimido correspondiente y aconsejar la adopción de medidas anticonceptivas complementarias durante 7 días[14]. En nuestros resultados, a pesar de que la mitad de las alumnas encuestadas olvida en algún momento la toma del AO, es importante destacar que la mayoría sabe cómo actuar frente a esta situación.

Situaciones como vómitos y diarrea pueden disminuir la absorción y metabolización del AO y con ello aumentar el riesgo de embarazo. Cuando esto ocurre dentro de las 4 horas posteriores a la toma del anticonceptivo lo que se aconseja es seguir las mismas instrucciones que para los olvidos. Como vemos en nuestros resultados el grupo encuestado mostró una buena actuación frente a estas situaciones.

Ciertos fármacos han demostrado interferir con la efectividad de los AO, interacciones que son principalmente de carácter farmacocinético como ocurre con algunos antibióticos (por disminución de la circulación enterohepática), bajando sus niveles plasmáticos. Por lo tanto es importante advertir a las usuarias sobre los posibles riesgos al utilizar estos fármacos[15-16]. Nuestros resultados demostraron un proceder positivo de las estudiantes cuando consumen medicamentos junto a los AO.

Si bien se observó un uso adecuado de los AO por la mayoría de las alumnas, en alguna de ellas existe falta de información en cuanto a qué medidas tomar en situaciones donde la efectividad del método se ve disminuida.

En base a estos resultados se realizaron campañas de concientización del correcto uso de estos medicamentos que consistieron en la entrega de folletos y charlas a la comunidad estudiantil.

CONCLUSIONES

Se observó un uso adecuado de los anticonceptivos orales por parte de las estudiantes. Sin embargo, algunas alumnas no poseen información en cuanto a qué medidas

tomar en situaciones donde la efectividad del método se ve disminuida. Se continúa trabajando en concientización sobre el uso adecuado de los anticonceptivos orales en la comunidad educativa de la UNPSJB.

Financiamiento: No existe financiamiento del presente proyecto de ninguna institución ajena a la UNPSJB.

Confidencialidad de datos: La información obtenida en el presente artículo fue manejada bajos criterios de confidencialidad respetando así la información personal de las participantes.

Agradecimientos: A los integrantes del Proyecto de extensión "Uso Adecuado de Medicamentos Anticonceptivos" avalado por Resolución CDFCNyCS N° 451/18, pertenecientes a la Carrera de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud-UNPSJB. A la Secretaría de Extensión de la Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud- UNPSJB.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones RK, Purcell A, Singh S, Finer LB. Adolescent`s reports of parenteral knowledge of adolescents use of sexual health services and their reactions to mandated parenteral notification for prescription contraception. JAMA. 2005; 293 (3): 340-348. doi: 10.1001/jama.293.3.340
2. Gogna M, Binstock G. Anticoncepción y maternidad: Hallazgos de un estudio cuali-cunatitativo con adolecentes de 18 y 19 años de cuatro provincias argentinas. Salud Colect. 2017; 13(1). doi.org/10.18294/sc.2017.990
3. Argentina. Ley 25673 Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable [Internet]. 2002 [citado 12 ago 2015]. Disponible en: http://tinyurl.com/ztcpokf
4. Argentina. Ley 26150 Programa Nacional de Educación Sexual Integral [Internet]. 2006 [citado 12 ago 2015]. Disponible en: http://tinyurl.com/jccdr2q
5. Organización Mundial de la Salud. Planificación familiar. Organización Mundial de la Salud, 2020 Nov 9. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception
6. Sánchez Del Moral R, Herrera Carranza J. Conocimiento de los medicamentos anticonceptivos en una población universitaria. J. Pharm Pract. 2005; 3(3): 130-134. Disponible en http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69030302
7. Martínez Martínez F, Faus Dáder MJ. (eds.), Guía de utilización de medicamentos: anticonceptivos hormonales. Granada: GIAF, 2007. Disponible en: http://hdl.handle.net/10481/33077
8. Ferrer I, Murillo MD, Machuca M. Determinación del conocimiento y correcta utilización sobre anticonceptivos orales en farmacia comunitaria. Seguim Farmacoter. 2003; 1(3):136-138
9. Organización Mundial de la Salud 2019. Métodos Anticonceptivos. Guía Práctica para profesionales de salud. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000001777cnt-Guia-MAC-2019-para-web.pdf
10. Bahamondes L, Pinho F, Melo NR, Oliveira E, Bahamondes MV. Associated factors with discontinuation use of combined oral contraceptives. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011; 33(6): 303-309. doi: 10.1590/s0100-72032011000600007
11. Nápoles Méndez D, Couto Núñez. Riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados. MEDISAN. 2016; 20(12): 2548-2557. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001200014&lng=es&tlng=pt.
12. Levin ER, Hammes SR. Estrógenos y Progestágenos. En: Laurence L Brunton, editor. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. San Diego, California: McGraw-Hill; 2012. p.1163-1195
13. Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. Farmacología Humana. Barcelona: Masson SA; 2014. p. 803-824
14. Sánchez Borrego R, Martínez Pérez O. Guía práctica en anticoncepción oral. Basada en la evidencia. 2013. Disponible en: http://hosting.sec.es/descargas/AH_2003_GuiaPracticaAnticOral.pdf
15. Pino-Marín D, Madrigal- Cadavid J, Amariles P. Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada. Rev CES Med. 2018; 32(3): 235- 249
16. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218(1):88-97. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.003

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

Risankizumab en la psoriasis moderada-grave, experiencia de una cohorte de pacientes

Tejedor Tejada E[1], Rodríguez Goicoechea M[2], Moreno López Á[2], Martínez de la Plata JE[3], Horno Ureña F[2], Soy Muner D[1]

1. Servicio de Farmacia. Hospital Clinic de Barcelona. Barcelona
2. Servicio de Farmacia. Hospital de Jaen. Jaen
3. Servicio de Farmacia. Hospital de Poniente. Almeria

Fecha de recepción: 06/06/2023 - Fecha de aceptación: 14/07/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400016

RESUMEN

Objetivo: La psoriasis es una enfermedad autoinflamatoria de la piel, que afecta a un porcentaje significativo de personas tanto en el mundo como en Europa. En los últimos años se ha desarrollado una nueva diana terapéutica, la interleucina-23, con nuevos fármacos como risankizumab, tildrakizumab y guselkumab. En el siguiente artículo pretendemos evaluar la eficacia y seguridad de risankizumab en una cohorte de pacientes diagnosticados de psoriasis refractaria de moderada a grave. Por este motivo, decidimos evaluar y comparar la seguridad y eficacia de risankizumab en la práctica real.

Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes tratados con risankizumab para la psoriasis de moderada a grave. Las características basales incluyeron régimen de dosificación de datos, comorbilidades reumatológicas, demografía, terapias previas, superficie corporal afectada (SC), puntuación del Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) e Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI). Se analizó la proporción de pacientes que alcanzaron PASI75 y PASI100 tras 22,41 y 64 semanas.

Resultados: Un total de 34 hombres y 20 mujeres fueron incluidos en nuestro análisis. La edad media de los pacientes era de 51,5 años. Tras 12 semanas, el 70 y el 50% de los pacientes alcanzaron respuestas PASI75 y PASI100, respectivamente: a las 24 semanas, el 67,5% y el 37,5%, respectivamente, y a las 52 semanas, el 60,7% y el 42,9%. Se observó una reducción significativa a lo largo del tiempo en el DLQI. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Conclusión: En esta población de pacientes, risankizumab fue eficaz y seguro en entornos reales, y un elevado número de pacientes alcanzó respuestas PASI 90 y PASI 100. Esto respalda la evidencia de que este valor debería ser el nuevo objetivo terapéutico.

Palabras clave: **Biologicos; Psoriasis; vida real; Risankizumab**

Risankizumab in moderate-severe psoriasis, experience of a cohort of patients

SUMMARY:

Aim: Psoriasis is an autoimmune inflammatory skin disease that affects a significant percentage of people both worldwide and in Europe. In recent years, a new therapeutic target, interleukin-23, has been developed, with new drugs such as risankizumab, tildrakizumab, and guselkumab. In the following article, we aim to evaluate the efficacy and safety of risankizumab in a cohort of patients diagnosed with moderate to severe refractory psoriasis. For this reason, we decided to assess and compare the safety and efficacy of risankizumab in real-world practice.

Methods: This was a retrospective, observational, and multicenter study that included patients treated with risankizumab for moderate to severe psoriasis. Baseline characteristics included dosage regimen data, rheumatological comorbidities, demographics, previous therapies, affected body surface area (BSA), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score, and Dermatological Life Quality Index (DLQI). The proportion of patients achieving PASI75 and PASI100 was analyzed after 22, 41, and 64 weeks.

Results: A total of 34 men and 20 women were included in our analysis. The mean age of the patients was 51.5 years. After 12 weeks, 70% and 50% of patients achieved PASI75 and PASI100 responses, respectively. At 24 weeks, these percentages were 67.5% and 37.5%, respectively, and at 52 weeks, they were 60.7% and 42.9%, respectively. There was a significant reduction in DLQI over time. No new safety issues were identified.

Conclusion: In this patient population, risankizumab was effective and safe in real-world settings, with a high number of patients achieving PASI90 and PASI100 responses. This supports the evidence that these values should be the new therapeutic target.

Keywords: **Biologics; Psoriasis; real life; Risankizumab**

Edu Tejedor Tejada · C. de Villarroel, 170, 08036 Barcelona
edutejedor91@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a más de 125 millones de personas en todo el mundo y a unos 14 millones en Europa, con una gran variación en la incidencia si se tienen en cuenta la geografía y la edad[1,2]. Actualmente la prevalencia en Europa es del 0,6-8,5% y en España del 2,3%, con cifras similares para ambos sexos[3].

La causa de la enfermedad no está clara, aunque se sabe que está relacionada con el sistema inmunitario. Este mecanismo de defensa provocaría un aumento de los linfocitos T infiltrantes de la piel y de los queratinocitos. Además, también se ha relacionado con factores genéticos y ambientales[4].

Existen distintos tipos de psoriasis: pustulosa, ungueal, eritrodermia, guttata, y la más común, la psoriasis en placas. En torno al 80-90% de los casos, se manifiesta como placas eritematosas con una escama micácea plateada en el tronco y las superficies extensoras de las extremidades de forma simétrica[5,6]. Además, la sintomatología puede extenderse a zonas como las uñas, produciendo hendiduras y onicolisis. En los últimos años, esta patología se ha asociado a múltiples comorbilidades, principalmente de tipo cardiovascular, además de síndrome metabólico, enfermedades psiquiátricas, enfermedades renales y hepáticas, que influyen enormemente en la calidad de vida de los pacientes[7].

El tratamiento debe ajustarse en función de la gravedad de la enfermedad, la edad y la calidad de vida del paciente. Las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad incluyen fototerapia (radiación ultravioleta A o ultravioleta B), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), acitretina, agentes inmunosupresores (ciclosporina, metotrexato y apremilast) y agentes biológicos. Estos últimos se dirigen contra diversas dianas, siendo las más importantes el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab), la interleucina (IL) 12 y 23 (ustekinumab), la IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) o la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab. [8,9]

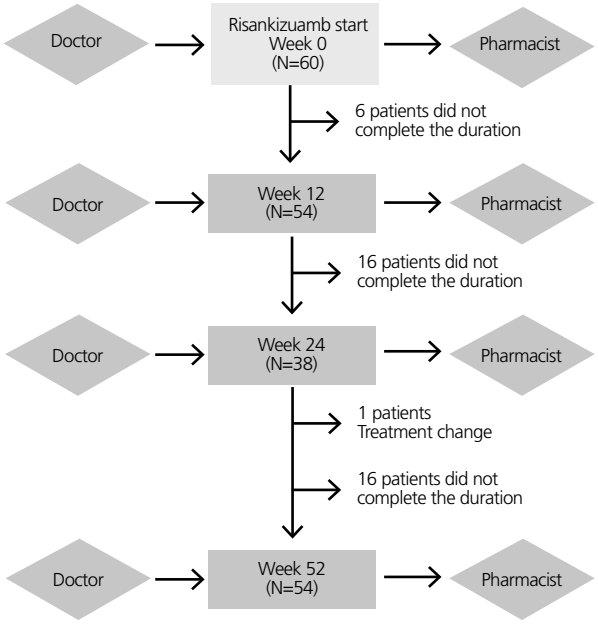
La comercialización de fármacos biológicos permite valorar nuevas alternativas terapéuticas para pacientes con estadios más graves o refractarios. Estos fármacos presentan un perfil de seguridad más favorable en comparación con los tratamientos convencionales (acitretina, metotrexato o ciclosporina)[10]. Por ello, el siguiente artículo pretende evaluar la eficacia y seguridad del risankizumab en pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave. En este artículo se comparan los resultados obtenidos en una cohorte real con los obtenidos en sus estudios pivotales ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2.[11]

Inicialmente, partimos de la hipótesis preespecificada de que los resultados de los pacientes de ensayos clínicos son superiores a los obtenidos en la vida real. Este estudio pretende comparar los resultados obtenidos con los ensayos clínicos de homologación.

OBJETIVO Y FINALIDAD

- Objetivo principal: Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de risankizumab en la práctica real.
- Objetivo secundario: Comparación de los resultados obtenidos con la evidencia científica publicada.

FIGURA 1. Diagrama de flujo del estudio



MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico. Se incluyeron pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que iniciaron tratamiento con risankizumab entre enero de 2019 y octubre de 2022. Se recogieron datos demográficos (edad y sexo), pauta posológica, comorbilidades reumatológicas y antecedentes de tratamientos previos. Para evaluar la eficacia, se analizaron las siguientes escalas clínicas: superficie corporal afectada (BSA), índice de gravedad del área de psoriasis (PASI) y evaluación global del profesional (PGA) en el pretratamiento, a las 22, 41 y 64 semanas o, alternativamente, en los seguimientos dermatológicos (Figura 1). A nivel de PASI, se recogió la media (± desviación estándar) [intervalo de confianza del 95% (mín-máx)] de la evolución de los pacientes y la reducción de la gravedad mediante PASI75, PASI90 y PASI100. Para evaluar la seguridad, se registraron los acontecimientos adversos comunicados por los pacientes y el grado de calidad de vida, medido mediante el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) en el pretratamiento, a las 22, 41 y 64 semanas o, en su defecto, en los seguimientos dermatológicos. Se seleccionaron los siguientes pacientes: edad >18 años, diagnosticados de psoriasis en placas moderada-grave, tratados con risankizumab. Se excluyeron los pacientes con otros tratamientos sistémicos y diagnosticados de otros tipos de psoriasis.

Las herramientas utilizadas: SAP® y DIRAYA® para la recogida de datos antropométricos (edad y sexo) y patológicos (gravedad y escalas), software APD Prisma® para la recogida de datos farmacológicos (tipo, dosis, pauta posológica), Excel ® para el almacenamiento de datos.

La recogida de la información se realizó de acuerdo con la Ley de Minimización de Datos. A nivel de los datos clínicos utilizados para este análisis, los pacientes no fueron identificados, y la aprobación de la Junta de Revisión Institucional no fue necesaria para este estudio. Se utilizaron dos tablas de anonimización de datos cruzadas entre los 2 evaluadores para evitar posibles sesgos.

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) [12] y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en medicamentos Institucional.

RESULTADOS

El tamaño muestral obtenido corresponde a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis y un tratamiento activo. Se incluyeron 60 pacientes, todos ellos cumplían los criterios de elegibilidad. La edad media fue de 52,4 años (± 15,5 DE), con un rango de 22-84 años. Los principales tratamientos biológicos recibidos fueron: etanercept (26,6%), adalimumab (25%) y ustekinumab (15%) (Tabla 1). El 16,7% de los pacientes no había recibido ningún tratamiento biológico previamente. El 10% de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica. La principal pauta posológica prescrita fue la estándar (91,6%) según indicación terapéutica (una administración subcutánea de 150 miligramos (mg) cada 3 meses) (Figura 2). Los valores clínicos medios al inicio del estudio fueron BSA 11,4 (±8,3) (IQR 9,3-13,5), PASI 8,6 (±4,1) (IQR 7,6-9,6) y PGA 2,9 (±0,9) (IQR 2,7-3,1); en el momento del análisis 51 (64. 4% varones), 29 y 20 pacientes habían completado la semana 22 (±15 DE), 41 (±11 DE) y 64 (±15 DE) de tratamiento, y los valores de evaluación fueron, en la semana 22, BSA 2,2 (±6,1) (IC 0,7-3,8), PASI 1. 8 (±3,7) (IQR 0,9-2,8) y PGA 0,8 (±0,6) (IQR 0,6-0,9) respectivamente; a las 41 semanas (29 pacientes), BSA 0,7 (±1,3) (IQR 0,4-1,0), PASI 0,7 (±1,1) (IQR 0,4-0. 9) y PGA 0,5 (±0,5) (IC 0,3-0,6); a las 64 semanas (21 pacientes) BSA 0,7 (±1,3) (IQR 0,4-0,9), PASI 0,9 (±1,1) (IQR 0,6-1,2) y PGA 0,6 (±0,6) (IQR 0,5-0,8). Tras 64 semanas de tratamiento con risankizumab, más de la mitad de los pacientes (58,8%) de los que se obtuvieron datos alcanzaron un PASI75. Todos los pacientes con PASI 75 habían alcanzado también PASI90 en ese momento. Por otra parte, el PASI100 fue alcanzado por el 47% de los pacientes en el mismo periodo (Tabla 2 del Apéndice). En la semana 22, 51 pacientes alcanzaron el siguiente seguimiento, con un PASI75 del 58,8%, un PASI90 del 58,8% y un PASI100 del 47%. En la semana 41, 29 pacientes alcanzaron el siguiente seguimiento, con un PASI75 del 86%, un PASI90 del 68,9% y un PASI 100 del 62%. En la semana 64, 21 pacientes cumplieron el seguimiento, con PASI75 alcanzado en un 71,4%, PASI90 en un 61,9% y PASI100 en un 57,1%. Se observan diferencias significativas en PASI75 ,90 y 100 entre los pacientes naive y los bioexperimentales (Figuras 3-5). Un paciente (1,7%) cambió a un fármaco biológico anti-IL17. A pesar de una reducción de la psoriasis, presentó un empeoramiento de la artritis psoriásica.

Tabla 1. Tratamientos biológicos previos

Tratamiento	N° pacientes	Porcentaje
Adalimumab	16	26,6
Etanercept	15	25
Ustekinumab	9	15
Apremilast	3	5
Ixekizumab	2	3,3
Secukinumab	1	1,6
Naive	12	20

Figura 2 . Frecuencia de administración

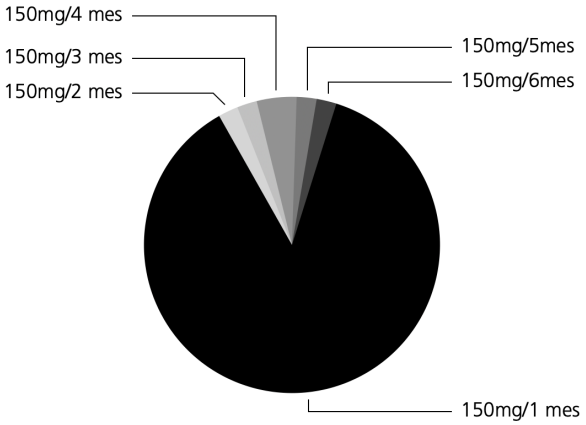
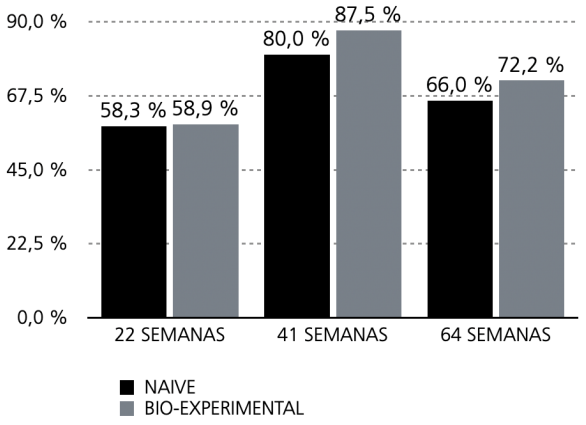


Figura 3. Diferencias PASI75 entre pacientes naive y bioexperimentados a las 22, 41 y 64 semanas.



En cuanto a la seguridad de risankizumab, no se notificaron efectos adversos moderados y/o graves, sólo cefalea autolimitada (3,3%) y molestias en el punto de inyección (8,3%). Los pacientes con efectos adversos leves no precisaron medicación de rescate ni alteración de la pauta posológica. El índice de calidad de vida de los pacientes (DLQI) mostró una tendencia favorable a lo largo de los meses, con un valor inicial de 9,1, a las 22 semanas 1,9, a las 41 semanas 0,15 y a las 64 semanas 0,12. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a efectos graves de risankizumab.

Los pacientes que no alcanzaron ningún dato en la semana 24 se excluyeron porque no habían llegado a esa duración del tratamiento.

Tabla 2. Resultados de efectividad en adultos con psoriasis

	Tiempo (semanas)		
	22 (N=54)	41 (N=29)	64 (N=21)
PASI⁷5	58,8%	86,0%	71,4%
PASI⁹0	58,8%	58,9%	61,9%
PASI¹00	47,0%	62,0%	57,1%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A efectos de este análisis, los datos epidemiológicos (es decir, las características demográficas y de la enfermedad y los antecedentes médicos), la gravedad de la enfermedad (PASI, DLQI), las comorbilidades y los tratamientos previos se resumieron mediante estadística descriptiva. Se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar el conjunto de datos en función del número de pacientes y su proporción porcentual en los grupos en relación con las variables categóricas; para las variables continuas se utilizaron la media y la desviación estándar (DE).

Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario, mientras que las variables continuas se analizaron mediante la t-Student. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v27.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico demuestran la eficacia y seguridad de risankizumab en un contexto real.

El análisis de los datos demográficos muestra un alto porcentaje de pacientes sin experiencia previa con tratamientos biológicos, a pesar de la novedad de este fármaco. La elección de un fármaco de tan reciente comercialización puede explicarse por la elevada tasa de respuesta obtenida en los estudios pivotales IMMhance[12], IMMvent[14], ULTIMMA-1, ULTIMMA-2[14], IMMerge[17] mencionados más adelante. Publicaciones recientes relacionan que los pacientes con un PASI más alto tenían una mayor probabilidad de alcanzar la estabilidad de la enfermedad[15].

Los resultados del índice de gravedad de la enfermedad (PASI) obtenidos en este estudio discrepan con los valores obtenidos en los estudios pivotales 22 semanas después de iniciar el tratamiento PASI75: estudio 58,8% vs 86,6% (ULTIMMA-1), 88,2% (ULTIMMA-2), 89% (IMMhance), 90. 7% (IMMvent), PASI90: estudio 58,8% frente a 73,8% (IMMerge), 75,3 (U-1), 74,8 (U-2), pero los resultados del estudio PASI100 fueron similares a los de otros estudios 47% frente a 35,9% (U-1), 50% (U-2), 47% (IMMhance) y 39,9% (IMMvent), excepto el estudio de Thaçi et al. que fue del 93%[18]. Por otro lado, los resultados de PASI90 en pacientes bio-naïve fueron: 58,3% frente a 49% Mastorino et al[19] A las 41 semanas nuestros resultados: PASI75 86% son más similares que los resultados del grupo italiano[16] a las 24 semanas 90,6% y 92,8% Blauvelt et al.[11]. En los pacientes bionaïve, la similitud de los resultados PASI75 se mantiene: 86,6% frente a 90%[19]. En cambio, existe una diferencia significativa con los resultados totales a las 64 semanas: Estudio PASI75 71,4 % vs. a las 52 semanas PASI75 91,8 (U-1) y 91,5 (U-2), pacientes bionaive PASI75 80% vs 91% a las 52 semanas[19]; PASI90 61,9%vs 85% (IMMhance), 82,4% Gkalpakiotis et al. estudio[20] y 86,6% (IMMerge); los resultados del estudio PASI100 fueron más similares 57,1% que 56,3% (U-1), 59,5% (U-2), y el estudio de Blauvlet et al.[11] 47%. Lo mismo ocurre con los estudios de Gkalpakiotis et al.[20] y Megna et al.[16], con resultados similares a las 12 y 24 semanas, pero los valores de PASI difieren en la semana 52.

En cuanto a la población estudiada, un alto porcentaje de pacientes (79%) había sido tratado previamente con otros fármacos biológicos, hecho que difiere con ULTIMMA e IMMVENT. Esta situación se da con frecuencia en estudios poblacionales reales, ya que los fármacos biológicos de más reciente comercialización y menor experiencia en la vida real suelen reservarse para pacientes refractarios o situaciones complicadas.

Figura 4. Diferencias PASI90 entre pacientes naive y bioexperimentados a las 22, 41 y 64 semanas.

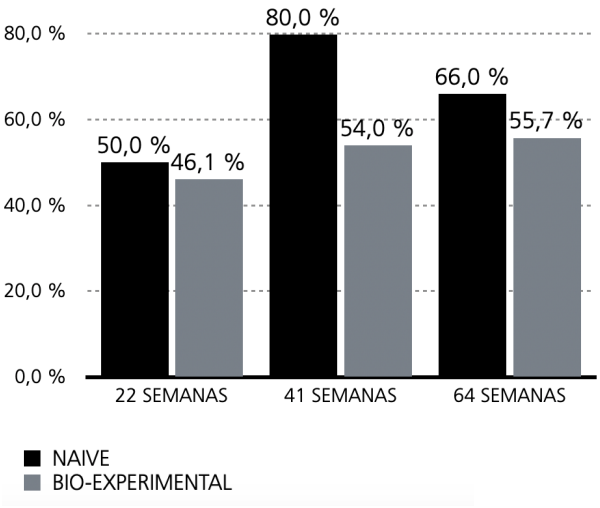
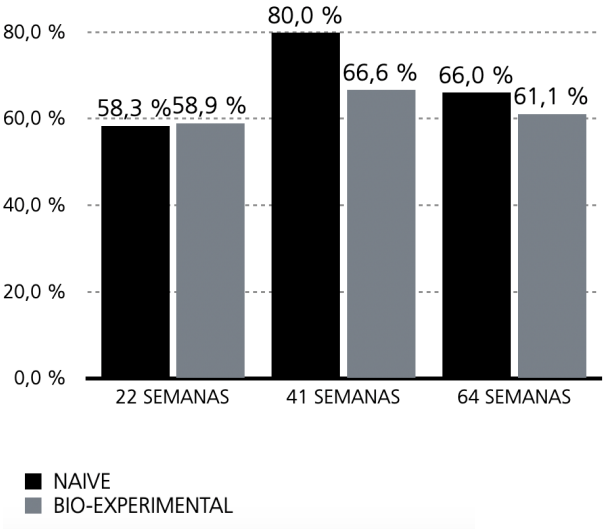


Figura 5. Diferencias PAS100 entre pacientes naive y bioexperimentados a las 22, 41 y 64 semanas.



El perfil de seguridad de los pacientes estudiados fue similar al obtenido en ensayos clínicos[13,14,17]; a diferencia de otros grupos de trabajo como Megna et al.[16], Gkalpakiotis et al.[20], Blauvlet et al.[11], que encontraron algunos acontecimientos adversos como infecciones, diarrea y cefalea. Un total de 5 (8,3%) pacientes presentaron efectos adversos leves que no requirieron una alteración de su régimen de dosificación. Estos resultados son similares a los de los ensayos clínicos (5%). En este estudio, un paciente abandonó el tratamiento, pero no fue debido a acontecimientos adversos (AA). Los resultados de abandono del estudio debido a EA (0%) son similares a los de los ensayos clínicos (0,8%)[13,14]. No se produjeron EA graves como hepatotoxicidad, tuberculosis o muerte. No se notificaron nuevos signos de alarma en la seguridad del fármaco.

Las limitaciones del estudio son su naturaleza retrospectiva, la ausencia de un grupo comparador como control y el corto periodo del estudio debido a su reciente aprobación. Otro factor limitante fue que no existía un grupo de tratamiento comparador (control) para observar diferencias en los resultados, por lo que se realizaron comparaciones indirectas con la bibliografía publicada hasta la fecha. A diferencia de los ensayos clínicos, los tiempos de medición de la eficacia no están tan controlados, debido a la elevada carga de pacientes en las consultas de dermatología. Hasta la fecha, este es uno de los estudios con mayor número de pacientes con risankizumab en la población descrita. No se detectaron factores de confusión.

Para elegir un fármaco u otro como tratamiento principal de la psoriasis, será necesario realizar estudios comparativos entre distintas moléculas y mecanismos de acción en la práctica real.

CONCLUSIÓN

La inhibición selectiva de la IL-23 con risankizumab mostró una elevada eficacia y un perfil de seguridad favorable. Los datos de la vida real respaldan las pruebas de los ensayos clínicos y añaden información que no se abordó durante los estudios de registro, como una disminución del DLQI en las cohortes de pacientes que alcanzaron puntuaciones PASI 75 y PASI 100, respectivamente, y una disminución de la PGA durante el periodo analizado.

Curiosamente, en nuestro estudio se observó una eliminación completa en un número ligeramente inferior de pacientes en comparación con los ensayos. Además, se demostró que el tratamiento biológico previo no tuvo un impacto negativo en la eficacia del fármaco. La calidad de vida mejoró con la respuesta PASI 75 y PASI100, que tuvieron un mayor impacto en la mejoría.

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados o estudios de mayor duración para observar los efectos a largo plazo de risankizumab (>64 semanas).

En conjunto, estos hallazgos respaldan el uso de dosis de risankizumab de 22, 41 y 64 semanas como régimen eficaz y seguro para el mantenimiento de la eficacia clínica en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave.

Contribución de los autores : Eduardo Tejedor Tejada: Conceptualización (igual); Recopilación de datos (principal); Investigación (principal); Metodología (igual); Supervisión (igual); Redacción-revisión y edición (igual), Misael Rodríguez Goicoechea: Conceptualización (a partes iguales); Recopilación de datos (líder); Investigación (líder); Metodología (a partes iguales); Supervisión (a partes iguales); Revisión y edición por escrito (a partes iguales), Alvaro Moreno López: Análisis formal (apoyo), Enrique Martínez de la Plata: Revisión escrita y edición (apoyo), Florentina Horno Ureña: Revisión escrita y edición (apoyo), Dolors Soy Muner: Revisión escrita y edición (apoyo).

Los autores desean expresar su agradecimiento a los pacientes, los centros de estudio y los investigadores que participaron en este estudio clínico.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interes

BIBLIOGRAFIA

1. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Prevalencia de la psoriasis entre adultos en los Estados Unidos. J Am Acad Dermatol. 2014; 70 (3):512–516. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
2. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
3. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94
4. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2015; 64:66- 73
5. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009; 361 (5):496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
6. A. Rendon, K. Schäkel. Psoriasis pathogenesis and treatment. Int J Mol Sci, 20 (6) (2019), p. 1475
7. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al.. Directrices conjuntas AAD-NPF de atención para el manejo y tratamiento de la psoriasis con conciencia y atención a las comorbilidades. J Am Acad Dermatol. 2019; 80 (4):1073–1113. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.058
8. Staubach P, Zimmer S. Psoriasis en placa: más que un trastorno de la piel. Med Monatsschr Pharm. 2017 junio; 40 (6):231-3
9. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Productoss para el medico biologico de atencion primaria: revision y tratamiento de la psoriasis. Dis lun. 2019 marzo; 65 (3):51-90
10. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, HernanzHermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30 Suppl 2:1-18.
11. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al.. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jun 1;156(6):649-658. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0723. PMID: 32267471; PMCID: PMC7142813
12. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al.. Stregthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. PLoS Med. 2007;4(10):e297.
13. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab en comparación con adalimumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (IMMvent): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo. Lancet. 2019; 394 (10198): 576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3
14. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderateto-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet 2018; 392: 650–661.
15. Adenubiova E, Arenberger P, Gkalpakioti P, et al. Psoriasis treatment with adalimumab in clinical practice: long-term experience in a center for biological therapy in the Czech Republic. Tratamiento J Dermatol. 2018; 29 (6):579–582. doi: 10.1080/09546634.2018.1425358.
16. Megna M, Cinelli E, Gallo L, Camela E, Ruggiero A, Fabbrocini G. Risankizumab in real life: preliminary results of efficacy and safety in psoriasis during a 16-week period. Arch Dermatol Res. 2022 Aug;314(6):619-623. doi: 10.1007/s00403-021-02200-7. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33609180.
17. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Eficacia y seguridad de risankizumab frente a secukinumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (IMMerge): resultados de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, ciego para el evaluador de eficacia . Br J Dermatol. 2021 ;184(1): 50–59.
18. Thaçi D, Eyerich K, Pinter A, Sebastian M, Unnebrink K, Rubant S, Williams DA, Weisenseel P. Direct comparison of risankizumab and fumaric acid esters in systemic therapy-naïve patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2022 Jan;186(1):30-39. doi: 10.1111/bjd.20481. Epub 2021 Aug 17.
19. Mastorino L, Castelli F, Stroppiana E, Verrone A, Ortoncelli M, Susca S et al. Risankizumab shows faster response in bio naïve than in bio-experienced psoriatic patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Oct;36(10):e838-e841. doi: 10.1111/jdv.18314. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35686942.
20. Gkalpakiotis S, Cetkovska P, Arenberger P, Dolezal T, Arenbergerova M, Velackova B, Fialova J, Kojanova M; BIOREP study group. Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-Life Multicenter Experience from the Czech Republic. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Aug;11(4):1345-1355. doi: 10.1007/s13555-021-00556-2. Epub 2021 Jun 5.

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

ferinject®
carboximaltosa férrica

Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .
La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.
Ferinject® permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. [1-3]

CSL Vifor

ES-FCM-1900021

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Ultima actualización: Febrero de 2023. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de dispersión contiene carboximaltosa férrica que corresponde a 50 mg de hierro. Cada vial de 2 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 100 mg de hierro. Cada vial de 10 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 500 mg de hierro. Cada vial de 20 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 1.000 mg de hierro. Excipiente(s) con efecto conocido. Un ml de dispersión contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Dispersión inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando (ver sección 5.1): • Los preparados de hierro orales son ineficaces. • No pueden utilizarse los preparados de hierro orales.• Existe una necesidad clínica de administrar el hierro con rapidez. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject. Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: **Paso 1: Determinación del hierro necesario**. Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades totales de hierro. Puede que se necesiten 2 dosis para reponer el total de hierro necesario, consulte en el Paso 2 las dosis de hierro individuales máximas. Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1.

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

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

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

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

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

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

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

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

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

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

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida[1]
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia, parestesia		Pérdida de la conciencia[1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[2]	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis[1]
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Presíncope[2], síncope[2], flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[2]	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea[3], prurito, urticaria, eritema	Angioedema[3], cambio de color en zonas distantes de la piel[2], palidez[2]	Edema facial[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatémica[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/infusión[4]	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedades seudogripales (cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días)[2]	
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea		

1.RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización, se ha estimado como rara. 2. RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3. Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara). 4.Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara).
Población pediátrica. El perfil de seguridad en niños y adolescentes de 1 a 17 años es comparable al de los adultos. Se administró Ferinject a 110 pacientes pediátricos en 7 estudios clínicos. No se notificaron RFA graves. Las RFA no graves notificadas fueron hipofosfatemia (*n* = 5), urticaria (*n* = 5), reacciones en el lugar de inyección/infusión (*n* = 4), dolor abdominal (*n* = 2), sofocos (*n* = 2), cefalea (*n* = 2), pirexia (*n* = 2), aumento de las enzimas hepáticas (*n* = 2) y erupción cutánea (*n* = 2). Estreñimiento, gastritis, hipertensión, prurito y polidipsia solo se notificaron una vez. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Periodo de validez:** ***Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:*** 3 años. ***Periodo de validez una vez abierto el envase:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. ***Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: - 2 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 10 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1, 2 o 5 viales. - 20 ml de dispersión. Tamaños de envase: 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice solo aquellos viales cuya dispersión sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN, PVL Y PVP:** Ferinject 5 viales con 10 ml: PVL 500 €, PVP 550,91 €, Ferinject 5 viales con 2 ml: PVL 100 € PVP 145,91 €, Ferinject 1 vial con 20 ml PVL 200 €, PVP 245,91€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**: medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90; Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2023.

Intervenciones del farmacéutico hospitalario sobre la seguridad del paciente en los servicios de urgencias

Villaverde Piñeiro L[1], Pérez Castro A[2], Cachafeiro Pin AI[3].
1. Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos, Lugo.
2. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
3. Servicio de Farmacia. Hospital Público de La Mariña, Lugo.

Fecha de recepción: 21/03/2023 - Fecha de aceptación: 19/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400017

RESUMEN

Objetivo: Las características de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) les convierten en un escenario con elevada susceptibilidad a los eventos adversos (EA) relacionados con el medicamento. El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía disponible sobre las intervenciones realizadas por farmacéuticos hospitalarios (FH) y sus resultados en la mejora de la seguridad de los pacientes adultos en los SUH.

Métodos: Utilizando la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses) se realizó una revisión bibliográfica no sistemática seleccionando los artículos publicados desde abril de 2012 hasta abril de 2022. Las bases de datos consultadas fueron Medline/Pubmed y Embase. Se eligieron como descriptores para realizar la búsqueda: "Pharmacist", "Patient Safety" y "Emergency Department".

Resultados: Se seleccionaron para revisión 11 estudios de las 32 referencias recuperadas que abarcaron diferentes intervenciones del FH: 7 estudios (63,6%) abordaron la conciliación de la medicación por parte del FH en la admisión al SUH, 2 (18,2%) trataron sobre conciliación al alta del SUH y 2 (18,2%) sobre la reducción de EA asociados al uso de medicamentos en los SUH.

Conclusiones: Los datos derivados de esta revisión sustentan que, la integración del FH como un miembro más del equipo asistencial en los SUH, permite promover la implementación de diferentes intervenciones en el ámbito de la seguridad del paciente reduciendo el riesgo de EA relacionados con el medicamento. Supone una valiosa práctica segura que requiere del compromiso y apoyo institucional para asegurar una adecuada y efectiva implementación en nuestras instituciones.

Palabras clave: **Farmacéutico hospitalario, Seguridad del paciente, Servicio de urgencias, Calidad asistencial.**

Interventions of hospital pharmacist on patient safety in emergency departments

SUMMARY:

Objective: The inherent characteristics of emergency departments (ED) make them a setting that is highly susceptible to medication-related adverse events (AEs).The goal of this review is to analyse the available literature on interventions performed by hospital pharmacists as well as their results in improving the safety of adult patients in ED.

Methods: Using the PRISMA methodology, a non-systematic bibliographic review was carried out, and articles published between April 2012 and April 2022 were selected. The databases consulted were Medline/Pubmed and Embase. The following descriptors were chosen to perform the search: "Pharmacist," "Patient Safety" and "Emergency Department."

Results: 11 studies of the 32 references found covering different hospital pharmacists interventions were selected for review: 7 studies (63.6%) addressed the reconciliation of medication by hospital pharmacists on admission to the ED; 2 (18.2%) addressed the reconciliation on discharge from the ED and 2 (18.2%) the reduction of AEs associated with the use of medication in ED.

Conclusions: The data derived from this review supports that the integration of hospital pharmacists in the care team in ED allows the implementation of various interventions in the field of patient safety to be fostered, reducing the risk of medication-related AEs. This is a valuable safe practice that requires institutional commitment and support to ensure adequate and effective implementation in our institutions.

Keywords: **Pharmacist, Patient Safety, Emergency Department, Quality of Health Care.**

Laura Villaverde Piñeiro · Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte de Lemos, Rúa Corredoira S/N CP 27400.Monforte de Lemos (Lugo)
Mail: lvillaverdepineiro@gmail.com

INTRODUCCIÓN:

En España, entre un 2 y 6 % de los pacientes hospitalizados padecen eventos adversos (EA) derivados de errores de medicación[1]. Un 50 % de los pacientes polimedicados se encuentran en riesgo de padecer errores de medicación asociados a las transiciones asistenciales[2].

El estudio ENEAS[3], realizado en nuestro país, arrojó preocupantes datos, hasta un 37,4% de los EA en pacientes hospitalizados se relacionaba con los medicamentos, siendo más de un tercio prevenibles. Estas cifras son todavía más alertantes en el caso de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), para los que el estudio EVADUR[4], concluyó que un 12% de los pacientes presentaban al menos un incidente o EA, un 7,2% con daño, siendo el 70% evitables. Los relacionados con los medicamentos constituyeron en este estudio uno de los EA más frecuentes suponiendo hasta un 24,1% del total de los EA con daño.

Los SUH se caracterizan por ser un ámbito con elevada predisposición a los EA en general y a los relacionados con el medicamento en particular debido a las características inherentes a dichos servicios, entre las que destacan: la elevada carga asistencial, el predominio de órdenes verbales, las interrupciones continuas, el frecuente manejo de medicamentos de alto riesgo y medicamentos por vía parenteral, sumados a la necesidad de una respuesta urgente por parte de los profesionales sanitarios.

En este sentido, la Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud para el periodo 2015-2020[5] ha emitido diversas recomendaciones orientadas a reducir los EA relacionados con el medicamento entre las que destacan: la conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales, el uso seguro de medicamentos de alto riesgo, la notificación de incidentes por medicamentos y la promoción del uso de aplicativos de prescripción electrónica asistida con sistemas de alertas automatizados.

En este marco, el farmacéutico hospitalario (FH) se posiciona como un profesional sanitario de referencia en el ámbito del conocimiento del medicamento. Cada vez es mayor, la tendencia a potenciar la dimensión clínica del farmacéutico en la corresponsabilidad en la toma de decisiones y la gestión de la farmacoterapia[6], incorporándose a los equipos multidisciplinares de atención al paciente en urgencias, lo que constituye una estrategia con prometedores resultados[7-8].

La American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), que emitió un posicionamiento sobre el papel del FH en los SUH en el año 2008, afirma que son numerosas las publicaciones que avalan que su participación en el cuidado del paciente supone mejoras tanto la eficacia como la seguridad de la asistencia sanitaria[9].

Sin embargo, en nuestro país, un informe de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) realizado en el año 2019, reveló que tan sólo un 29,1% de los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) españoles realizaban atención farmacéutica en los SUH[10].

Como objetivo general nos planteamos realizar una revisión bibliográfica no sistemática para conocer y analizar la evidencia disponible sobre las intervenciones, lideradas por farmacéuticos hospitalarios integrados en los SUH, destinadas a mejorar la seguridad de los pacientes adultos que acuden a los SUH.

En cuanto a los objetivos específicos, se planteó analizar el impacto de las intervenciones del FH sobre la reducción de EA asociados al uso de medicamentos en los SUH, conocer el impacto en costes evitados por EA de dichas intervenciones, dilucidar estrategias susceptibles de ser implementadas en el ámbito de la seguridad del paciente en los SUH y determinar la factibilidad de incorporación de un FH al SUH conforme a los tiempos requeridos para realizar las intervenciones farmacoterapéuticas.

MÉTODOS:

Se incluyeron en la revisión las referencias que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Población: pacientes adultos que acuden a los SUH.
- SUH en los que se realicen intervenciones farmacéuticas por parte del FH.
- Tipo de publicación: artículos originales, revisiones no sistemáticas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Lenguaje de publicación: inglés, castellano, francés, italiano y alemán.
- Marco temporal: referencias publicadas en los últimos diez años (abril de 2012 -abril de 2022).

Criterios de exclusión:

- Estudios descriptivos de la frecuencia de EA en los SUH.
- Estudios realizados en ámbitos diferentes al SUH.
- Estudios realizados en población pediátrica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática, mediante la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)[11]. Se recurrió a dos bases de datos para realizar la búsqueda: Medline/Pubmed y Embase.

Se eligieron los MeSH y Emtree terms como descriptores para realizar la búsqueda en Medline/Pubmed y Embase: "Pharmacist", "Patient Safety" y "Emergency Department". Se combinaron mediante operadores booleanos llegando a la ecuación final de búsqueda: ((Pharmacist[Title/Abstract]) AND (Patient Safety[Title/Abstract])) AND (EMERGENCY DEPARTMENT[Title/Abstract]).

La selección de artículos fue realizada por un sólo revisor.

Para las referencias incluidas se extrajeron los siguientes datos: referencia (autor y año), tipo de publicación, localización geográfica, objetivos, características de los pacientes, intervención realizada y resultados.

RESULTADOS:

Un total de 11 artículos cumplieron los criterios de inclusión (figura 1), pudiendo recuperarse todos a texto completo.

A continuación, se describen sus principales hallazgos y se resumen sus aspectos clave en la tabla 1.

1.- Conciliación de la medicación al ingreso en los servicios de urgencias

Un total de 7 estudios (63,6%) abordaron la conciliación de la medicación por parte del FH en la admisión de pacientes en los SUH.

En este marco, el objetivo del primer estudio, observacional, prospectivo y multicéntrico[12] fue determinar la precisión de los historiales farmacoterapéuticos, documentados por el médico de atención primaria, de los pacientes adultos admitidos en 8 SUH con al menos un medicamento prescrito.

El FH realizó la conciliación de medicación obteniendo la historia farmacoterapéutica a partir de al menos dos fuentes de información (entrevista con el paciente,

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA (Elaboración propia)

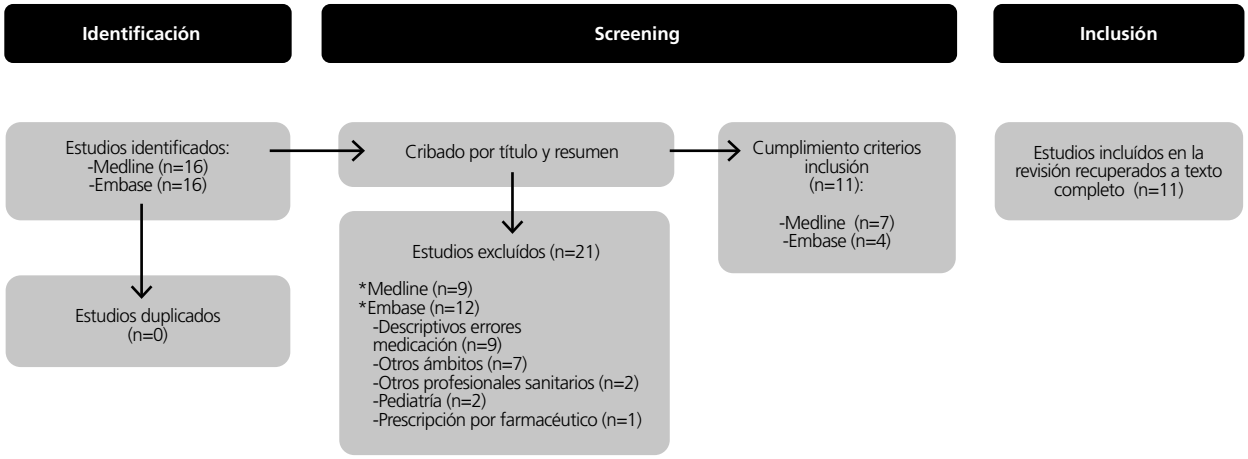


Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos (Elaboración propia).

CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN AL INGRESO						
Referencia	**Tipo publicación**	**Localización geográfica**	**Objetivos**	**Características pacientes incluidos**	**Intervención realizada**	**Resultados de la intervención**
Taylor S et al (2014) [12]	Observacional prospectivo	Australia	Determinar precisión de historiales farmacoterapéuticos del médico de atención primaria	n=414 - Edad media: 76 años (50,7% mujeres) - Media medicamentos prescritos:6	Conciliación medicación por FH	- 361 pacientes (87,2%) discrepancias - Omisión (34,9%) y medicamento prescrito que no toma (32,5%) - Severidad discrepancias: baja (58,1%)
De Andrés- Lázaro et al (2015)[13]	Prospectivo de intervención	España	Prevalencia EC Calidad historia farmacoterapéutica	n=214 - Edad media:70 años (58% mujeres) - Polifarmacia: 67,29%	Conciliación medicación por FH	- 980 discrepancias:157 EC en 197 pacientes: omisión (62%) y posología (16%) - Factores riesgo EC: edad y polimedicación - Duración media entrevista: 5.38 min/paciente
Sin B et al (2015) [14]	Descriptivo retrospectivo	EE.UU	Impacto incorporación de FH en el SUH las 24 horas	-	Conciliación medicación por FH	-3779 órdenes médicas revisadas (81,2% de adultos) - 642 intervenciones: 45,9 % información medicamentos, 21,1 % ajustes posológicos y 15,1 % antibioterapia
Dufay E et al (2016) [15]	Observacional prospectivo	Francia	Impacto clínico de la conciliación de medicación	n=1670 - Edad media: 81.8±7.7 años - Polifarmacia: 1198 (71,7%)	Conciliación medicación por FH	- 744 pacientes (44,6%) al menos 1 EM - nº total de EM detectados y corregidos :1799 (mediana:2) - EM más frecuente: omisión (71,3%) - EM graves: 5,6 % en 67 pacientes. Medicamentos más implicados:sistema cardiovascular, anticoagulantes y antiagregantes
Romero- Ventosa EY et al (2016) [16]	Observacional prospectivo	España	Cuantificar, clasificar y comparar intervenciones farmacoterapéuticas Estimar costes evitados	n= 843 - Edad media:77.5 años (54,8% hombres) - Media medicamentos prescritos:7.9	Conciliación de la medicación por FH	- 452 intervenciones: 149 GFT y 303 PRM (56,8 %EC) - 69% recomendaciones aceptadas - Costes evitados: 37.478 €

Abreviaturas: EC: errores de conciliación, n: número de pacientes, GFT: guía farmacoterapéutica,PRM:problemas relacionados con los medicamentos, EA: eventos adversos, EM: errores de medicación, FH: farmacéutico hospitalario, SUH: servicio de urgencias hospitalario, nº: número, min:minutos, PEA: prescripción electrónica asistida.

Continuación tabla 1. Principales características de los estudios incluidos (Elaboración propia).

Taladriz- Sender et al (2020) [17]	Observacional prospectivo	España	Analizar gravedad de EC	n=351 - Edad media: 92.7 años (67,8 % mujeres) - Media enfermedades crónicas: 5.4; media medicamentos prescritos: 7.7	Conciliación medicación por FH Evaluación gravedad EC por geriatra	- 300 discrepancias fueron EC (20,4%): 248 (82,7%) alcanzaron al paciente - Originaron daño reversible (E): 9% - Asociación significativa polifarmacia y EC
Andersen TS et al (2022) [18]	Descriptivo retrospectivo	Dinamarca	Analizar discrepancias	n=100 - Edad media:66.5 años (52% hombres) - Media medicamentos prescritos: 10	Conciliación medicación por FH	- 240 discrepancias / 852 prescripciones - Factores: edad, registro electrónico de prescripciones y ayuda con dispensación de medicamentos - 84% conciliación por farmacéutico
CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN AL ALTA						
Referencia	**Tipo publicación**	**Localización geográfica**	**Objetivos**	**Características pacientes incluidos**	**Intervención realizada**	**Resultados de la intervención**
Cesarz JL et al (2013) [19]	Observacional prospectivo	EE.UU	Impacto de intervenciones farmacéuticas sobre prescripciones al alta SUH Conocer satisfacción con FH	Adultos (89,3%)	Revisión prescripciones, realización intervenciones y tiempo requerido	- 674 prescripciones revisadas - 68 intervenciones realizadas (tasa intervención: 10,1%) - 83.8% de intervenciones en tiempo inferior a 5 min - Satisfacción: FH mejora seguridad paciente (99%)
Lineberry E et al (2021) [20]	Observacional retrospectivo	EE.UU	Conocer resultados de revisión prospectiva de prescripciones al alta del SUH	n=378 Edad media: 46 años (49% mujeres)	Revisión en tiempo real de prescripciones al alta e intervención por FH	-158 (41,8%): 1 PRM - Intervención en 70 prescripciones (tasa intervención 18,5%) - 55,3% aclaradas previo al alta - Más involucrados: anticoagulantes y antiinfecciosos - Mediana tiempo invertido por FH/paciente: 5 min
EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DEL MEDICAMENTO						
Referencia	**Tipo publicación**	**Localización geográfica**	**Objetivos**	**Características pacientes incluidos**	**Intervención realizada**	**Resultados de la intervención**
Becerra-Camargo et al (2015)[21]	Multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado	Colombia	Conocer impacto de la historia farmacoterapéutica del FH sobre los EA	n=242 (117 intervención farmacéutica; 125 control) - Mediana edad:59±19 años (57,9% mujeres) - Mediana medicamentos prescritos: 4	Realización de historia farmacoterapéutica en SUH versus no intervención	- 811 EA potenciales: 528 (65%) grupo control ; 283 (35%) en intervención - 23,9 % de EA con capacidad de causar deterioro clínico
Raban MZ et al (2019) [22]	Descriptivo retrospectivo	Australia	- Conocer los tipos de EA asociados al medicamento y riesgo para la seguridad del paciente - Capacidad de prevención de EA con aplicativo de PEA	n=69 -Mediana edad:67 años -239 prescripciones analizadas	Detección errores prescripción por FH	- Un error en 144 prescripciones (60,3%) -171 (82,2%) insignificantes y 12 (5,29%) gravedad moderada - 53 errores en medicamentos alto riesgo - 82,1% prevenibles con PEA

Abreviaturas*:* EC: errores de conciliación, n: número de pacientes, GFT: guía farmacoterapéutica,PRM:problemas relacionados con los medicamentos, EA: eventos adversos, EM: errores de medicación, FH: farmacéutico hospitalario, SUH: servicio de urgencias hospitalario, nº: número, min:minutos, PEA: prescripción electrónica asistida.

familiares, entre otros). Se determinó la proporción de pacientes con una o más discrepancias de medicación y sus tipos. 361 pacientes (87,2%) presentaron discrepancias. Las discrepancias más frecuentes fueron la de omisión de tratamientos (34,9%) y medicamento prescrito que el paciente no toma (32,5%). La severidad de las discrepancias detectadas fue en su mayoría baja (58,1%).

En el siguiente estudio unicéntrico, prospectivo y de intervención de 4 meses[13], se propuso conocer la prevalencia de errores de conciliación (EC) así como la calidad de la historia farmacoterapéutica obtenida en pacientes adultos en el área de observación del SUH.

El FH obtuvo el listado de medicación del paciente mediante diferentes métodos (entrevista, historia clínica, entre otros). La duración media de cada entrevista fue de 5,38 minutos por paciente. Este listado se comparó con el de medicamentos registrados en la historia clínica y los prescritos en el SUH.

Se detectaron 980 discrepancias en el 85% de los pacientes (media: 4,58 discrepancias por paciente), 157 fueron EC en 197 pacientes, sobre todo derivadas de omisión (62%). La mayoría de medicamentos implicados fueron los de sistema cardiovascular. Se asociaron la edad y la polimedicación como factores de riesgo de EC; constituyendo el soporte familiar y/o de un cuidador un factor protector de EC.

El FH identificó de forma estadísticamente significativa un mayor número de tratamientos domiciliarios versus el médico.

Otro estudio analizado, descriptivo retrospectivo[14], persiguió conocer el impacto de la incorporación de un FH en un SUH las 24 horas del día mediante la medida del número de órdenes de medicación revisadas, número de intervenciones realizadas y su aceptación.

Se revisaron un total de 3779 órdenes médicas realizando un total de 642 intervenciones: el 45,9% fueron de información de medicamentos a profesionales sanitarios, 21,1% propuestas de ajustes posológicos y el 15,1% sobre optimización de antibioterapia. Todas ellas fueron aceptadas.

Dufay E *et al*[15] realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de explorar el impacto clínico de la conciliación de la medicación mediante la evaluación de los ingresos que experimentaron al menos un error de medicación y su gravedad.

Se incluyeron pacientes mayores de 65 años con admisión en un SUH en el que se realizaba conciliación de la medicación por un FH, que obtenía la información de los medicamentos prescritos de hasta 14 fuentes diferentes.

Se concilió la medicación en 1670 pacientes: 744 (44,6%) padecieron al menos un error de medicación, siendo más frecuente la omisión (71,3%).

A su vez, el estudio de Romero-Ventosa EY *et al*[16], observacional prospectivo de 3 meses de duración, incluyó a pacientes mayores de 16 años que acudieron al SUH con estancia en box de urgencias o en observación de urgencias. Su objetivo principal fue cuantificar, clasificar y comparar las intervenciones farmacoterapéuticas en ambas unidades. Como objetivo secundario se planteó estimar el ahorro derivado de la incorporación del FH.

Se realizaron conciliación de la medicación e intervenciones farmacoterapéuticas. Las intervenciones se dividieron en aquellas acordes a la guía farmacoterapéutica del hospital y problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Se analizaron indicadores y se realizó el cálculo del impacto económico evitado por dichas intervenciones.

Se incluyeron 843 pacientes (373 en boxes de urgencias, 470 en observación urgencias) realizando 452 intervenciones farmacoterapéuticas en 310 pacientes. La mayoría de PRM derivaron de EC del tratamiento domiciliario (56,8%). Las causas más frecuentes de PRM fueron la omisión de tratamiento (59%) y las prescripciones incompletas (17,2%).

Se aceptaron 312 recomendaciones (69%) realizadas por el FH en ambas unidades, en su mayoría relativas a medicamentos del sistema cardiovascular. Se estimó un ahorro de 37.478 €, teniendo en cuenta para el cálculo el salario del farmacéutico.

Por su parte, Taladriz-Sender *et al*[17] desarrollaron un estudio observacional prospectivo que analizó la gravedad de los EC en pacientes mayores de 65 años que acudieron al SUH, en concreto a una unidad de agudos de geriatría.

Un FH realizaba conciliación de la medicación empleando diferentes fuentes de datos (historia clínica electrónica, prescripción electrónica asistida (PEA) en el SUH, orden médica de residencia sociosanitaria y/o entrevista con familiares o cuidadores). Un geriatra se encargaba de evaluar la gravedad de los EC detectados utilizando la clasificación de la NCCMERP (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention).

Se realizó conciliación en 351 pacientes, el 80,3% polimedicados. Se detectaron 1473 discrepancias, considerando el 20,4% como EC en 151 pacientes.

Se asoció de forma estadísticamente significativa la polifarmacia con los EC, sin hallarse asociación con la pluripatología ni la edad.

Por último, Andersen TS *et al* [18] llevaron a cabo un estudio en pacientes adultos que acudieron al SUH para conocer las discrepancias (número y tipo, factores asociados y porcentaje de pacientes susceptibles de conciliación por el FH) de un registro electrónico de prescripciones compartido por atención primaria y especializada. El SUH de este hospital contaba con un FH en plantilla con horario de 8:00 a 15:00 horas.

La conciliación de la medicación fue realizada por tres FH obteniendo información por registros electrónicos, entrevista con paciente o cuidador/familiar y contacto con oficina de farmacia, entre otros.

Se concilió la medicación de 100 pacientes. Se identificaron 240 discrepancias en 852 prescripciones. Atendiendo al tipo de discrepancias las más frecuentes fueron: medicamento ya no prescrito (65%) y frecuencia de administración incorrecta (15%).

En cuanto a los factores asociados a un mayor número de discrepancias se encontraron la edad (inferior a 65 años), ausencia de actualización del registro electrónico de prescripciones y la falta de ayuda con la dispensación de medicamentos. El 84% de los pacientes fueron susceptibles de conciliación de medicación por parte del FH durante su jornada laboral.

2.- Conciliación de la medicación al alta en los servicios de urgencias

Dos referencias (18,2 %) versaron sobre la conciliación de medicación al alta en el SUH.

El estudio de Cesarz JL *et al*[19], observacional prospectivo de 3 semanas de duración, trató de conocer el impacto de las intervenciones farmacéuticas sobre las prescrip-

ciones al alta del SUH en pacientes adultos y pediátricos, en concreto el porcentaje de intervención y tipo de intervenciones realizadas. Otro objetivo fue evaluar la percepción de la figura del farmacéutico en el SUH mediante una encuesta de satisfacción.

El horario de trabajo de los 4 farmacéuticos en el SUH era de 7:00 a 23:00 horas los días laborables y de 13:30 a 22:00 horas durante los fines de semana. Estos documentaron las prescripciones revisadas, las intervenciones realizadas y el tiempo requerido para su realización en una hoja normalizada de recogida de datos que fue valorada por el prescriptor.

Fueron revisadas un total de 674 prescripciones (89,3% de pacientes adultos). Se realizaron 68 intervenciones: 37 (54%) para la prevención de errores y 31 (46%) de optimización de la farmacoterapia.

Los grupos terapéuticos sujetos a mayor intervención fueron los medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central (29,4%) y los antiinfecciosos (26,5%).

Con una tasa de participación del 90%, el FH se percibió como un profesional que mejora la seguridad del paciente (99%) y su satisfacción (95%) potenciando la optimización farmacoterapéutica (96%). Cuatro meses tras su incorporación en el SUH el 99% de los encuestados opinaron que su integración debería continuar.

Otro estudio, retrospectivo de 3 meses de duración[20], tuvo como objetivo implementar una revisión prospectiva de prescripciones al alta del SUH por el FH y medir sus resultados (tipo y número de PRM e identificación de los medicamentos o clases de medicamentos más frecuentes que requieren intervención del FH). El horario del FH en SUH era de lunes a viernes de 7:00 a 2:00 horas y el fin de semana de 10:00 a 20:00 horas.

Para ello, se incluyó un listado de medicamentos con alto potencial de intervención (como los de alto riesgo, entre otros) en el aplicativo de prescripción al alta, de forma que al prescribirse éstos se generaba una alerta para revisión por el FH en tiempo real. Las intervenciones fueron registradas y se contactó con prescriptor y paciente si era preciso para su aclaración.

Se revisaron 378 prescripciones. 158 (41,8%) presentaron al menos un PRM requiriendo intervención sobre 70 prescripciones. Las más comunes fueron debidas a la posología, duración del tratamiento y educación del paciente. En su mayoríase aclararon con el prescriptor previo al alta. Los medicamentos más involucrados fueron los antiinfecciosos y anticoagulantes.

3.- Eventos adversos asociados al uso del medicamento en los servicios de urgencias

Para finalizar, dos estudios (18,2%) trataron sobre la reducción de eventos adversos asociados al uso de los medicamentos en los SUH.

Por un lado, el estudio de Becerra Camargo *et al*[21], multicéntrico y randomizado, buscaba conocer el impacto de la realización de la historia farmacoterapéutica por el FH sobre la reducción de EA potenciales relacionados con el medicamento.

Incluyó dos grupos con un total de 242 pacientes, un grupo intervención (n=117), en el que el FH realizaba la historia farmacoterapéutica mediante entrevista con paciente (familiar o cuidador en su caso) antes de que este fuese visto por el médico de urgencias. Después, el médico de urgencias verificaba estos datos indicando los cambios de tratamiento a realizar al alta; y un grupo control (n=125) en el que no intervino el FH.

Se produjeron 811 EA potenciales: 528 (65%) en el grupo control y 283 (35%) en el de intervención.

Fueron asociados como predictores de EA la edad avanzada, el género femenino, número de comorbilidades, número de ingresos y el número de prescripciones.

Por otro lado, Raban MZ *et al*[22] tuvieron como objetivos conocer los tipos de EA asociados al medicamento en un SUH, su riesgo para la seguridad del paciente y la capacidad de prevención de los mismos mediante un aplicativo de prescripción electrónica.

Un FH accedía a las prescripciones para detectar posibles errores de prescripción. Otro FH clasificaba el error detectado. A partir de cada error se trató de identificar la posibilidad de eliminar o reducir su ocurrencia en el aplicativo electrónico.

Se incluyeron 69 pacientes. Se analizaron 239 prescripciones detectando al menos un error en 144 (60,3%). Los errores más frecuentes fueron la posología errónea y las interacciones.

58 prescripciones incluyeron medicamentos de alto riesgo con 53 errores: 12 (5,29%) de gravedad moderada.

DISCUSIÓN:

En la mayoría de referencias incluidas en esta revisión destaca como principal intervención del FH en el SUH la conciliación de la medicación, entendida como una práctica sistematizada para prevenir y reducir los errores de medicación en las transiciones asistenciales. Ésta consiste en la obtención de un listado completo y preciso de la medicación de cada paciente para su posterior comparación con la prescripción médica derivada de cada transición asistencial, garantizando de este modo que los pacientes reciben los medicamentos necesarios, adecuados a la nueva situación clínica, en la posología y vía de administración óptimas[23].

La reducción del riesgo de EA relacionados con el medicamento derivada de incluir un farmacéutico en el SUH, reportada en la literatura científica, resulta ser variable oscilando entre el 43% y 84%[21]. Se distingue que su presencia como un miembro más del equipo asistencial podría ser de gran ayuda para mejorar los problemas de seguridad asociados a ciertos grupos de medicamentos, así como en pacientes con características de riesgo. Así pues, en el registro FARM-URG 2022[24], promovido por la SEFH con el objetivo de conocer la frecuencia y fármacos más implicados en las consultas a los SUH por acontecimientos adversos relacionados con medicamentos, los anticoagulantes (acenocumarol) continúan siendo los más relacionados con las visitas a los SUH (en un 11,45 % de los pacientes), constituyendo las caídas y somnolencia asociadas al uso de medicamentos que actúan en el sistema nervioso central la primera causa de asistencia a estas unidades, ocupando los diuréticos el tercer puesto en la etiología medicamentosa de la admisión a los SUH. A mayores, se observaron como características predictoras de padecer EA por medicamentos la edad avanzada y la polimedicación.

A su vez, las intervenciones de los FH en el SUH también se han asociado con una reducción de costes sanitarios evitables. En un estudio realizado durante 3 meses, la estimación de costes evitados por 1393 intervenciones far-

macéuticas realizadas superó el millón de dólares[14]. Otro estudio, llevado a cabo en Marruecos, determinó que el ahorro directo en costes de medicamentos debido a las intervenciones del FH fue de 926.51 dólares en un solo día[25]. Por tanto, los costes en personal sanitario necesario para la realización de una atención integral en el servicio de urgencias estarían justificados en base a la generación de ingresos y las mejoras establecidas en la seguridad del paciente[26].

Son diversas las intervenciones en el ámbito de la seguridad del paciente susceptibles de ser implementadas por parte de un FH en estos servicios. Destacan la gestión del riesgo y uso seguro de medicamentos de alto riesgo y la implementación de la prescripción electrónica asistida. Al mismo tiempo, los FH, desempeñan un papel activo y definido colaborando en programas para mejorar el uso de los antimicrobianos, de optimización del tratamiento del dolor y anticoagulación, a la vez que desempeñan una adecuada gestión del inventario de medicamentos disponible en la unidad promoviendo su uso racional[14].

Asimismo, la tasa reportada de interacciones medicamentosas detectadas en los SUH resulta variable según diferentes estudios (3-47%)[27]. En este aspecto, los FH poseen un papel definido como profesionales del medicamento a la hora de realizar una revisión exhaustiva de las mismas. Así pues, en un estudio descriptivo sobre interacciones medicamentosas realizado en EE. UU[27] en el que se analizaron de forma retrospectiva las prescripciones de pacientes dados de alta de un SUH, se hallaron 429 interacciones en 500 pacientes con 858 prescripciones al alta. El 38% de los pacientes presentaron al menos una interacción clasificada como mayor o igual a categoría B según la clasificación del aplicativo Lexicomp®. La mayoría (60%) fueron categoría C, precisando por tanto su monitorización.

Por otra parte, la historia farmacoterapéutica realizada por el FH en SUH puede constituir una herramienta de ayuda a los clínicos, proporcionándoles una mayor información, permitiéndoles centrar su atención en la patología urgente del paciente, posibilitando de este modo cierto grado de anticipación, reduciendo las interrupciones en el flujo de trabajo y, en último término, los posibles errores de prescripción derivados de un ámbito asistencial tan dinámico[21].

En base a su conocida capacitación científico-técnica en el ámbito del medicamento, cabe destacar el potencial del FH en la formación y asesoramiento del personal de enfermería del SUH en el campo de la administración de medicamentos. En esta línea, el estudio realizado por Macías Maroto *et al*[28] viene a justificar dicha necesidad: la prevalencia de errores de administración de medicamentos en el SUH resultó ser elevada pues se reportaron 150 errores en la administración de medicamentos (19%), detectados por profesionales de enfermería observadores del SUH, siendo los más frecuentes la administración, preparación y velocidad de administración inadecuadas.

La función del FH en SUH es valorada y reconocida por los profesionales del servicio de urgencias. En una encuesta multicéntrica realizada desde la SEFH[29] se valoró de forma positiva su integración en el SUH proporcionando calidad asistencial y fomentando la seguridad del paciente. En concreto un total de 102 encuestados, que incluyeron personal médico y de enfermería, valoraron como actividades más relevantes del FH la conciliación de medicación, validación de prescripciones y resolución de consultas, apoyando un 63 % de los mismos la necesidad de la validación prospectiva en el caso de medicamentos de alto riesgo.

En cuanto a la factibilidad de incorporación del FH al SUH, destaca que la jornada laboral realizada no es especificada en todos los estudios consultados, pero en general es amplia, abarcando inclusive las 24 horas del día. El estudio de Andersen TS *et al*[18] reveló que la gran mayoría de los pacientes (84%) fueron susceptibles de conciliación de la medicación dentro de una jornada laboral de 7 horas desempeñada por el FH. El tiempo de dedicación del FH por paciente resulta variable, en general reducido, oscilando en los estudios incluidos en esta revisión en torno a los 5 minutos. Sin embargo, estudios previos han demostrado que la conciliación de medicación requiere de unos 30 minutos por paciente, precisando la revisión completa tiempos muy superiores[18].

Entre las principales limitaciones de esta revisión se encuentran el reducido número de artículos localizados que cumplen los criterios de inclusión y que no se ha evaluado la calidad metodológica de los estudios incluidos al no ser realizada con metodología sistemática. A su vez, la revisión ha sido realizada por un sólo revisor independiente, por lo que no se ha podido evaluar el grado de concordancia en la selección de estudios a revisar mediante el coeficiente kappa de Cohen.

Como prospectiva derivada de esta revisión, subyace la necesidad de generar nuevas evidencias de forma prospectiva y con metodología estandarizada en nuestro país por disponer de un modelo sanitario diferente al de otros estudios incluidos en esta revisión.

La incorporación del farmacéutico al equipo asistencial de atención al paciente en los servicios de urgencias se posiciona como una valiosa estrategia de cara a la prevención y abordaje de los EA relacionados con el medicamento por la frecuencia, nada despreciable, reportada en este ámbito.

Su integración en el equipo multidisciplinar constituye una valiosa práctica segura factible de implementar en la práctica clínica diaria. No obstante, es necesario disponer de los medios necesarios para asegurar la efectividad derivada de su implementación: resultan indispensables el compromiso y apoyo institucional como motores del cambio para poder convertirlo en una realidad en el día a día de nuestros centros sanitarios.

Por todo ello, la sistematización de su integración en los servicios de urgencias de nuestros hospitales constituye un ejemplo de responsabilidad compartida y coordinación entre servicios, pudiendo resultar interesante desde diferentes miradas: la fundamental, la del paciente como centro y fin último de nuestras actuaciones al suponer mejoras en su seguridad durante su tránsito por la asistencia sanitaria; la de los profesionales sanitarios al fomentar el trabajo en equipo, aprendizaje colectivo, clima de seguridad ,cultura de seguridad y la comunicación en nuestras organizaciones y la del gestor sanitario, al permitir una gestión eficiente de los recursos aportando calidad a nuestra asistencia sanitaria.

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

BIBLIOGRAFÍA:

1. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sanchez-Rodriguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc).2006;126(3):81-7.DOI:10.1157/13083875.
2. Delgado-Sánchez O, Nicolás-Picó J, Martínez-López I, Serrano-Fabiá A, Anoz- Jiménez L, Fernández-Cortés F. Errores de conciliación en el ingreso y en el alta hospitalaria en pacientes ancianos polimedicados. Estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. Med Clin (Barc). 2009;133 (19):741-44. DOI:10.1016/j.medcli.2009.03.023.
3. Aranaz-Andrés JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-García E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). Int J Qual Health Care. 2009;21(6):408-14.DOI:10.1093/intqhc/mzp047.
4. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. Emergencias. 2010; 22(6):415-28.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud: periodo 2015-2020 [Internet]. Madrid: Centro de publicaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [citado 18 de febrero de 2022]. Disponible en: http://www.seguridaddelpaciente.es/es/informacion/publicaciones/2015/estrategia-seguridad-del-paciente-2015-2020/
6. Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica. Farm Hosp .2014; 38(2): 123-29. DOI:10.7399/FH.2014.38.2.981.
7. Herrada L, Marcela Jirón QF, Matías Martínez QF. Farmacéutico clínico en el servicio de urgencia, una necesidad. Revista Médica Clínica Las Condes.2016;27 (5):646-51.DOI:10.1016/j.rmclc.2016.09.009.
8. Andrés-Lázaro AM,Miró Andreu O. Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department. Farm Hosp. 2018; 42(6):217-18. DOI:10.7399/fh.11081
9. Ortmann MJ, Johnson EG, Jarrell DH, Bilhimer M, Hayes BD, Aimee Mishler A, et al. ASHP Guidelines on Emergency Medicine Pharmacist Services. American Journal of Health-System Pharmacy. 2021;78(3):261–75.DOI:10.1093/ajhp/zxaa378.
10. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2019 sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [consultado 26/03/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2019/libro_blanco_de_la_farmacia_hospitalaria.pdf?ts=20200902164230
11. 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.
12. Taylor S, Welch S, Harding A, Abbott L, Riyat B, Morrow M,et al. Accuracy of general practitioner medication histories for patients presenting to the emergency department. Aust Fam Physician. 2014 ;43(10):728.
13. De Andrés-Lázaro AM, Sevilla-Sánchez D, Ortega-Romero MM, Codina-Jané C, Calderón-Hernanz B, Sánchez-Sánchez M. Adecuación de la historia farmacoterapéutica y errores de conciliación en un servicio de urgencias. Med Clin (Barc). 2015;145(7):288-93. DOI:10.1016/j.medcli.2015.02.024.
14. Sin B, Yee L, Claudio-Saez M, Halim Q, Marshall L, Hayes-Quinn M. Implementation of a 24-hour pharmacy service with prospective medication review in the emergency department. Hosp Pharm. 2015;50(2): 134-38. DOI:10.1310/hpj5002-134.
15. Dufay E, Morice S, Dony A, Baum T, Doerper S, Rauss A, et al. The clinical impact of medication reconciliation on admission to a French hospital: a prospective observational study. Eur J Hosp Pharm. 2016;23(4):207-12. DOI:10.1136/ejhpharm-2015-000745.
16. Romero-Ventosa EY, Pérez-Landeiro A, Leboreiro-Enríquez B, Rubianes-González M, Lamas-Domínguez P, Pineiro-Corrales G. Short Stay Unit and Emergency Department: Pharmacotherapeutic Interventions and Its Impact. Am J Ther. 2016;23(6): e1307-e1314. DOI:10.1097/MJT.0000000000000204.
17. Taladriz-Sender I, Muñoz-García M, Montero-Errasquin B, Montero-Llorente B, Espadas-Hervás N, Delgado-Silveira E. Seriousness of medication reconciliation errors in patients of advanced age in the emergency department. Emergencias. 2020;32(3):188-90.
18. Andersen TS, Gemmer MN, Sejberg H, Jørgensen LM, Kallemose T, Andersen O, et al. Medicines Reconciliation in the Emergency Department: Important Prescribing Discrepancies between the Shared Medication Record and Patients' Actual Use of Medication. Pharmaceuticals.2022; 15(2):142. DOI:10.3390/ph15020142.
19. Cesarz JL, Steffenhagen AL, Svenson J, Hamedani AG. Emergency department discharge prescription interventions by emergency medicine pharmacists. Ann Emerg Med. 2013 ;61(2): 209-14.DOI:10.1016/j.annemergmed.2012.04.011.
20. Lineberry E,Rozycki E, Jordan TA, Mellett J, North AM.Implementation of pharmacist targeted discharge prescription review in an emergency department.The American Journal of Emergency Medicine.2021;48:288-94. DOI:10.1016/j.ajem.2021.04.054.
21. Becerra-Camargo J, Martínez-Martínez F, García-Jiménez E. The effect on potential adverse drug events of a pharmacist-acquired medication history in an emergency department: a multicentre, double-blind, randomised, controlled, parallel-group study. BMC Health Serv Res. 2015; 15:337. DOI:10.1186/s12913-015-0990-1.
22. Raban MZ, Walter SR, Pont LG, Cheung L, Strumpman D, Westbrook JI. The potential impact of an electronic medication management system on safety-critical prescribing errors in an emergency department. Journal of Pharmacy Practice and Research.2019;49(2): 108-15.DOI:10.1002/jppr.1455.
23. Carrión Madroñal IM, Sánchez Gómez E. Conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales de pacientes previamente ingresados. Rev. OFIL-ILAPHAR .2020; 30(1): 60-4. DOI:10.4321/s1699-714x2020000100015.
24. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). PROYECTO FARMURG.Registro 2022.GRUPO DE TRABAJO REDFASTER-SEFH [Internet]. 2022 [consultado 15/06/2022]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/12nKDJ6qXDC2V0Fls5do2ZDl80BNX1TtI/view
25. Mrani Alaoui A, Madani N,Belayachi J, Taoufik J,Abouqal R,Chaib A. Direct economic impact of pharmacist's interventions in emergency department: a prospective study in a lowermiddle income country. Eur J Clin Pharm.2021; 23 (1):14-20.
26. Southerland LT, Savage EL, Muska Duff K, Caterino JM, Bergados TR, Hunold KM, et al. Hospital Costs and Reimbursement Model for a Geriatric Emergency Department. Acad Emerg Med. 2020;27(10):1051-58. DOI:10.1111/acem.13998.
27. Jawaro T, Bridgeman PJ, Mele J, Wei G. Descriptive study of drug-drug interactions attributed to prescriptions written upon discharge from the emergency department. Am J Emerg Med. 2019;37(5):924-27. DOI:10.1016/j.ajem.2019.01.049.
28. Macías Maroto M, Solís Carpintero L. Errores en la administración de medicación en un servicio de urgencias: conocer para disminuir el riesgo. Rev Esp Salud Pública. 2018; 92: e1-e8.
29. García-Martín A, Maroun-Eid C, Campino-Villegas A, Oliva-Manuel B, Herrero-Ambrosio A, Quintana-Díaz M.Perception survey on the value of the hospital pharmacist at the emergency department. Farm Hosp.2017;41(3):357-70. DOI:10.7399/fh.2017.41.3.10687.

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

INNOVACIÓN
PARA LA VIDA

KERN PHARMA | Biologics

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

Estandarización de medicamentos de infusión en bomba intravenosa y de alto riesgo, como práctica de seguridad

Pintado-Delgado MC[1], Baldominos-Utrilla G[2], Sánchez-Navarro I[2]
1. Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.
2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.

Fecha de recepción: 06/08/2023 - Fecha de aceptación: 01/09/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400018

RESUMEN

Describimos la elaboración de un protocolo de Estandarización de medicamentos de infusión intravenosa en bomba y medicamentos de alto riesgo, en un hospital de nivel 2 en España, como práctica de seguridad.

Para ello, primero se elaboró el listado de fármacos con concentraciones y diluciones estandarizadas, por un equipo multidisciplinar; y teniendo en cuenta las dosis habituales, estabilidad y viales disponibles. De cara a ponerlo en marcha, se realizó difusión del mismo, se incluyó en el sistema de prescripción electrónica y en la librería de fármacos de las bombas de infusión, se dio formación del personal y se creó normativa al respecto.

Nuestra experiencia demuestra que es factible llevarlo a cabo, pudiendo servir de guía o ejemplo a otros hospitales.

Palabras clave: **Seguridad del paciente; Errores de medicación; Administración IV; Farmacología clínica**

Standardization of intravenous pump infusion medications and high-risk medications, as a safety practice

SUMMARY

We describe the development of a standardization protocol for intravenous pump infusion medications and high-risk medications, in a level 2 hospital in Spain, as a safety practice.

For this, first the list of drugs with standardized concentrations and dilutions was prepared by a multidisciplinary team; and taking into account the usual doses, stability and available vials. With a view to putting it into operation, it was spread, it was included in the electronic prescription system and in the infusion pump drug library, staff training was provided, and regulations were created.

Our experience shows that it is feasible to carry it out, and can serve as a guide or example to other hospitals.

Keywords: **Patient safety; Medications errors; IV administration; Clinical pharmacy**

La vía intravenosa (IV) es la principal vía de administración de medicamentos en el hospital, estimándose que hasta el 80% de los pacientes ingresados en los hospitales reciben medicación por vía IV[1].

Los errores relacionados con la administración IV de medicamentos pueden aparecer en cualquier fase del proceso, desde la prescripción inicial hasta la administración final. Así una reciente revisión sistemática sobre errores de medicación IV en Reino Unido, estima una incidencia de 101 errores por 1000 administraciones de medicación IV (95% CI 84 - 121), ocurriendo estos en un 32% de los casos durante la administración, un 8.65% durante la preparación y un 0.05% durante la prescripción[2].

Se han propuesto diferentes estrategias para disminuir la tasa de errores: la supervisión o colaboración de un farmacéutico en la prescripción, la formación del paciente y del personal tanto médico como de enfermería, el desarrollo de la prescripción electrónica, la automatización del proceso de dispensación de medicamentos, el registro electrónico de la administración, la administración de medicamentos con código de barras, el uso de bombas de infusión inteligentes para administración de la terapia intravenosa, el uso de presentaciones precargadas o la estandarización de las concentraciones de medicamentos[3,4].

Respecto a este último punto, desde 2003, la Joint Commission recomienda estandarizar las concentraciones de los medicamentos, así como limitar el número de concentraciones disponibles al mínimo posible[5]. Siendo la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), la primera organización interprofesional que ha promovido una iniciativa a nivel nacional conocida como "Standardize 4 Safety", enfocada a lograr la estandarización de la concentración de medicamentos intravenosos[6]. A ello se suma que en 2016, el Institute for Safe Medication

Maria-Consuelo Pintado Delgado · Servicio Medicina Intensiva. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Carretera de Meco S/N. Madrid 28805. España
consuelopintado@yahoo.es

Practices (ISMP) publicó la guía de las mejores prácticas seguras en la medicación para hospitales, donde en la recomendación 8 aparece la administración de las perfusiones de medicamentos mediante bombas de infusión programables con sistemas de reducción de errores[7].

Aunque son pocos, la mayoría de los estudios realizados sobre los beneficios de la estandarización de medicamentos de infusión IV han sido realizados en población pediátrica, aunque pueden ser extrapolados a población adulta. Así Bullock *et al.*[8] demostraron que, tras estandarizar 27 medicaciones habitualmente usadas en perfusión IV continua en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pediátricos, se disminuían los errores relacionados con una dosis inadecuada de estos fármacos en un 50% (del 52% pre- al 25% post-intervención), desapareciendo los errores relacionados con una concentración inadecuada (del 23% al 0%). Tras estandarizar las concentraciones de 32 medicamentos usados en infusión continua en las UCI pediátricas de su hospital, junto con el uso de bombas de jeringa inteligentes y de mejoras en las etiquetas identificativas de medicamentos, Larsen *et al.*[9] observaron una disminución del 73% en los errores notificados asociados a los medicamentos usados en infusión continua IV. En su estudio realizado en 10 UCIs neonatales, Campino *et al.*[10] observaron que, tras estandarizar 4 fármacos de alto riesgo habitualmente usados en infusión IV en estos pacientes (vancomicina, gentamicina, fenobarbital y citrato de cafeína), desaparecieron los errores de dosis relacionados con estos medicamentos.

Además de disminuir los errores de medicación, la estandarización de las perfusiones IV de medicamentos, puede reducir la variabilidad en la práctica médica, facilitar el traslado de pacientes de unas unidades a otras (ya sean dentro de un mismo hospital o entre diferentes hospitales), mejorar la trasmisión de información entre profesionales y poner en alerta a los profesionales que trabajan con fármacos de alto riesgo sobre sus riesgos. Sin poder minusvalorar otros beneficios potenciales como son el poder realizar de forma centralizada las diluciones de medicamentos en los servicios de Farmacia, ahorro en gasto de medicamentos, reducir los tiempos de dispensación y administración de determinados medicamentos de urgencia vital, permitir la movilidad del personal dentro del hospital o interhospitalaria de una forma segura o la disponibilidad de bases de datos predefinidas de las mezclas que nos puedan aportar información de dichos medicamento[11,12].

En base a estas recomendaciones, y con la intención de disminuir los errores de medicación habidos hasta entonces, en 2013 se planteó el trabajo de elaborar un protocolo de "Estandarización de Perfusiones de Medicamentos de Alto Riesgo y otros (administración en Bomba)" en adultos en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, un hospital de 507 camas de nivel 2 en España, con 22 camas de pacientes adultos críticos en UCI.

El listado de fármacos a estandarizar se creó mediante un equipo multidisciplinar del hospital que incluía a médicos especialistas en Anestesiología, Cardiología, Ginecología y Obstetricia, Medicina Intensiva, Medicina Interna, Hematología y Urgencias, así como Farmacéuticos; teniendo en cuanta el listado de medicamentos de alto riesgo del ISMP[7].

Las concentraciones de fármacos se unificaron en base a:

- Estabilidad del fármaco en función de la concentración máxima y suero diluyente, según información en ficha técnica disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios[13].
- Dosis habituales, ajustadas a un peso habitual de 70 kg en adultos.
- Duración esperada de la perfusión en base a su estabilidad y velocidad/dosis, para no tener que desechar la perfusión por fin de la estabilidad de la misma.
- Viales disponibles en el mercado y en concreto, en el hospital, para no desechar fármaco al cargar la perfusión.
- Máxima concentración posible, para no aumentar el volumen total infundido dado que podrían ser utilizadas en pacientes con restricción hídrica.
- Dosis máximas y mínimas de los fármacos con alarmas de seguridad de dosis.

En el sistema de prescripción electrónica, se añadió información de cara a Enfermería sobre necesidad de foto-protección, conservación y duración de la perfusión una vez preparada, necesidad de uso de sistemas de infusión sin polivinilo, así como aviso de "Medicamento de alto riesgo". E información de cara a Facultativos sobre dosis de carga si precisara, dosis habituales y rango de velocidad de la infusión para un peso estimado de 70 kg, y avisos de monitorización a tener en cuenta durante su administración.

Se implementaron las siguientes medidas:

- Creación del listado de fármacos a estandarizar, en base al listado de medicamentos de alto riesgo del ISMP7 y los fármacos más consumidos en el hospital según datos del Servicio de Farmacia del hospital.
- Creación de protocolos en el sistema de prescripción electrónico usado en nuestro hospital, el sistema HCIS, para ayuda a la prescripción.
- Inclusión de la información relevante sobre la dilución en el sistema de prescripción electrónico HCIS (estabilidad, concentración, dosis habitual, etc.).
- Compra de bombas de infusión inteligentes.
- Actualización y/o introducción del listado de fármacos en la librería de fármacos dentro del software de las bombas de infusión inteligentes.
- Actualización y/o introducción de las alarmas de dosis máximas y mínimas de infusión en los listados de fármacos en las bombas de infusión de medicamentos.
- Formación del personal de enfermería en el uso de las bombas de infusión inteligentes, en especial del uso de librería de fármacos.
- Formación del personal facultativo en el uso de la prescripción de protocolos en el sistema de prescripción electrónico HCIS.
- Creación de posters con las diluciones estandarizadas de los fármacos y la información más relevante, así como su colocación en las paredes de las diferentes unidades de Enfermería en la zona de preparación de los medicamentos.
- Creación de un manual de bolsillo con los listados de los fármacos estandarizados.
- Creación y actualización de la "NORMATIVA PARA

LA ADMINISTRACIÓN SEGURA DE LOS MEDICAMENTOS" del hospital, con difusión de la misma e inclusión en la intranet del hospital.

- Presencia de un Farmacéutico en la UCI durante el inicio de la implementación para resolver dudas al personal de la UCI, verificar que funciona correctamente el sistema de prescripción electrónica así como de las dosis usadas (ajustadas a insuficiencia renal y/o hepática, e interferencias con otras medicaciones.
- Realización de un nomograma de dosis en función del peso y los mililitros/hora infundidos.

Inicialmente se elaboró un primer protocolo de estandarización de medicamentos de infusión IV en bomba y medicamentos de alto riesgo, con 44 fármacos; que fue revisado y ampliado con inclusión de nuevos fármacos en el año 2021, hasta un total de 57 fármacos en la última revisión (listado completo de fármacos estandarizados disponible en tabla 1 del material suplementario).

Como describimos, la estandarización de medicamentos de infusión en bomba intravenosa en bomba y medicamentos de alto riesgo, es una herramienta factible de implementar en un hospital, incluida la UCI; pudiendo llegar a ser una herramienta útil a la hora de la disminuir los errores de medicación (relacionados con la dosis, concentración, diluyente o velocidad de infusión).

A nivel de nuestra UCI, nos ha permitido evitar la variabilidad de las concentraciones de los diferentes fármacos disminuyendo así las probabilidades de comisión de errores de medicación, facilitando los cálculos de las dosis al personal tanto médico como de enfermería, disminuir la cantidad de medicación que se desecha (ya sea por aprovechamiento de las perfusiones iniciadas fuera de nuestra UCI ya que mantenemos la misma concentración, o por mejor aprovechamiento de los viales de medicación, o por inestabilidad de las diluciones una vez hechas). Así mismo la información incluida en el sistema de prescripción electrónica (sobre dosis, concentración, estabilidad y necesidad de foto-protección), ha sido bien recibida por el personal de la UCI.

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

Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

PRINCIPIO ACTIVO	Administración PERFUSIÓN INTRAVENOSA	OBSERVACIONES
ADRENALINA (inotropo)	Presentación: amp 1 mg (1 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 5 mg (5 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (20 mcg/ml) Perfusión: 0,01 – 10 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 2 – 2.100 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - No parar perfusión si paciente inestable. - Administrar preferentemente acceso central. - Necrosis por extravasación. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC. - Puede aumentarse la concentración al doble o al cuádruple en algunos casos.
RTPA: ALTEPLASA (fibrinolítico)	Presentación: vial 20 mg (reconstituir con 20 ml API) y vial 50 mg (reconstituir con 50 ml de API). Perfusión estándar: Dosis por peso en 100 ml Suero Fisiológico (1 mg/ml ≤ 0,9) **TEP:** - 10 mg en bolo en 1 – 2 min - 90 mg en 2 horas. Flujo (70 Kg): 45 ml/h **ICTUS:** 0,9 mg/Kg (Máximo 90 mg) - El 10% de la dosis se administra en bolo IV durante 1 min. - El 90% de la dosis restante en 60 min mediante una bomba de perfusión continua IV tras dilución en 100 ml de suero fisiológico (se extrae el volumen de suero fisiológico equivalente al volumen de fármaco que se va a administrar, para conseguir un ritmo de 100 ml/h) **IAM**: - 15 mg en bolo en 1 – 2 min - 50 mg en 30 min. Flujo (70 Kg): 100 ml/h - 35 mg en 1 h. Flujo (70 Kg): 35 ml/h	- Vigilar nivel de consciencia y sangrado. - Estabilidad reconstituido 24h en nevera y estabilidad diluido 24 h en nevera y 8 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
AMIODARONA (antiarrítmico)	Presentación: amp 150 mg (50 mg/ml) 3 ml Perfusión estándar: 900 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (3,6 mg/ml) Carga: 5 – 7 mg/Kg en 30 – 60 min Dosis mantenimiento: 900 mg/24h. Flujo (70 Kg): 11 ml/h 600 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (2,4 mg/ml) Carga: 5 – 7 mg/Kg en 30 – 60 min Dosis mantenimiento: 400 – 600 mg/día. Flujo (70 Kg): 7 – 11 ml/h	- Monitorizar ECG y tensión arterial. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

ATOSIBAN (inhibidor del parto)	Presentación: vial 37,5 mg (7,5 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 75 mg en 100 ml Suero Fisiológico (0,75 mg/ml) Carga: 300 mcg/min (en 3 horas). Flujo carga (70Kg): 24 ml/h Dosis mantenimiento: 100 mcg/min (hasta 45h). Flujo (70 Kg): 8 ml/h	- Una vez abierto usar inmediatamente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
ATRACURIO (relajante muscular)	Presentación: amp 50 mg (10 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 500 mg (10 amp) en 250 ml Suero Fisiológico (2 mg/ml) Perfusión 0,3 – 0,6 mg/Kg/h. Flujo (70Kg): 10 – 21 ml/h	- SÓLO en paciente en ventilación mecánica y sedados. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
CALCIO CLORURO (antídoto)	Presentación: amp 10% 10 ml. 18,2 mg/ml de Ca++ elemento, 0,912 mEq/ml, 0,456 mmol/ml, 100 mg/ml de sal cálcica. Perfusión estándar: 10 g de cloruro cálcico hexahidrato (10 amp al 10 %) en 250 ml Suero Fisiológico (40 mg/ml) (10 g de cloruro cálcico hexahidrato = 1.820 mg de Calcio++) **Sobredosis de Ca-antagonistas:** Carga: una o dos ampollas al 10 % (10 – 20 ml) en 10 min (corresponde a 1 – 2 g de sal de cloruro cálcico hexahidrato) Dosis mantenimiento: 20 – 50 mg de cloruro cálcico hexahidrato/Kg/h Flujo: no superar 0,5 – 1 ml/min. Si se supera cuidado con el riesgo de extravasación y necrosis.	- Monitorizar ECG y tensión arterial. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
CALCIO GLUCONATO (hipocalcemia)	Presentación: amp 10% 10 ml 9,3 mg/ml de Ca++ elemento, 0,465 mEq/ml, 0,232 mmol/ml, 100 mg/ml de sal cálcica. Perfusión estándar: 558 mg (6 amp) en 250 ml Suero Fisiologico (2,23 mg/ml) **Hipocalcemia severa:** Carga: 180 mg en Suero Glucosado 5% 100 ml en 15 min Dosis mantenimiento: 1 mg/Kg/h en 6 horas y después ajustar según niveles. Flujo (70 Kg): 32 ml/h	- Monitorizar ECG y tensión arterial. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
CISATRACURIO (relajante muscular)	Presentación: vial 150 mg (5 mg/ml) 30 ml Perfusión estándar: 150 mg en 100 ml Suero Fisiológico (1,5 mg/ml) Carga: 0,15 mg/Kg Dosis mantenimiento: Perfusión 0,03 – 0,6 mg/kg/h. Flujo (70 Kg): 1,4 – 28 ml/h.	- SÓLO en paciente en ventilación mecánica y sedados. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
CLEVIDIPINO (hipotensor)	Presentación: vial 25 mg (0,5 mg/ml) 50 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 25 mg en 50 ml (0,5 mg/ml) Carga: 2 mg/h (4 ml/h), se puede duplicar dosis cada 90 segundos hasta lograr Tensión Arterial objetivo. Dosis mantenimiento: perfusión 4 – 6 mg/h (máximo 32 mg/h). Flujo (70 Kg): 8 – 12 ml/h (máximo 64 ml/h).	- Monitorizar ECG y tensión arterial. - Una vez abierto usar inmediatamente. - El sistema de perfusión no debe superar 12 horas. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
CLONAZEPAM (anticomicial)	Presentación: amp 1 mg (1 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 6 mg (6 amp) en 250 ml Suero Fisiológico (24 mcg/ml) Carga: 20 – 30 mcg/Kg Máxima velocidad en bolus: 0,5 – 1 mg/min (máximo 3 mg)	- Monitorizar tensión arterial, ECG, satO2 y frecuencia respiratoria. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
DEXMEDETOMIDINA (sedoanalgesia)	Presentación: vial 1.000 mcg (100 mcg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 1.000 mcg en 250 ml Suero Glucosado 5% (4 mcg/ml) Perfusión 0,2 – 1,4 mcg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 3,5 – 24,5 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

DIAZEPAM (anticomicial)	Presentación: amp 10 mg (5 mg/ml) 2 ml Perfusión estándar: 100 mg (10 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (0,4 mg/ml) Carga: 0,1 – 0,3 mg/Kg Perfusión 0,05 – 0,2 mg/Kg/h (máximo 3 mg/Kg en 24h). Flujo (70 Kg): 8 – 35 ml/h	- Monitorizar tensión arterial, ECG, satO2 y frecuencia respiratoria. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
DOBUTAMINA (inotropo)	Presentación: amp 250 mg (12,5 mg/ml) 20 ml Perfusión estándar: 500 mg (2 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (2.000 mcg/ml) Perfusión 1 – 20 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 2 – 42 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - No parar perfusión si paciente inestable. - Administrar preferentemente por acceso central. - Estabilidad diluido 24 h en nevera. - Puede aumentarse la concentración al doble o al cuádruple en algunos casos.
DOPAMINA (inotropo)	Presentación: amp 200 mg (40 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 500 mg (2,5 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (2.000 mcg/ml) Perfusión 2 – 50 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 4 – 105 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - No parar perfusión si paciente inestable. - Administrar preferentemente por acceso central. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC. - Puede aumentarse la concentración al doble o al cuádruple en algunos casos.
SOL. ANALGESICA EPIDURAL (levobupivacaína + fentanilo)	Presentación: levobupivacaína: (1,25 mg/ml) 100 ml. Fentanilo: 150 mcg (50 mcg/ml) 3 ml. Perfusión estándar: 0,2 mg (4 ml) de fentanilo en 100 ml de levobupivacaína 1,25 mg/ml.	- Uso exclusivo Paritorio y Reanimación. - Estabilidad diluido 1 mes a Tª ambiente (preparación en el Servicio de Farmacia).
ESMOLOL (antiarrítmico, hipotensor)	Presentación: 2.500 mg (10 mg/ml) 250 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 2.500 mg en 250 ml (10 mg/ml) Carga: 500 mcg/Kg en 1 min Dosis mantenimiento: 50 – 200 mcg/Kg/min. Aumentar de 50 en 50 mcg/Kg/min cada 4 min. Flujo (70 Kg): 21 – 84 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG.
FENITOÍNA	Presentación: amp 250 mg (50 mg/ml) 5 ml Anticomicial: Perfusión estándar: 1.000 mg (4 amp) en 500 ml Suero Fisiológico (2 mg/ml) Carga: 15 – 18 mg/Kg/24h. La dosis de carga debe continuarse 24 h después con dosis mantenimiento: 5 – 7 mg/Kg/día repartida en 3 o 4 administraciones. (Máximo 50 mg/min). Antiarrítmico: Perfusión estándar: 250 mg (1 amp) en 100 ml Suero Fisiológico (2,5 mg/ml) Carga: 3,5 – 5 mg/Kg Máximo: 50 mg/min	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad 2 h a Tª ambiente
PCA SOL. FENTANILO IV (analgésico)	Presentación fentanilo: 150 mcg (50 mcg/ml) 3 ml Perfusiones estándar: 2,5 mg en 100 ml Suero Fisiológico (25 mcg/ml) 1,25 mg en 50 ml Suero Fisiológico (25 mcg/ml) Dosis usual: perfusión 0,003 – 0,006 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 0,5 – 1 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "perfusión en Y". - Estabilidad diluido 1 mes a Tª ambiente (preparación en el Servicio de Farmacia). - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
FENTANILO (analgésico)	Presentación fentanilo: 150 mcg (50 mcg/ml) 3 ml Perfusión estándar: 1,5 mg en 250 ml Suero Fisiológico (6 mcg/ml) Perfusión: 0,25 – 1,5 mcg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 3 – 17 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Sólo en UCI y REA. - Estabilidad diluido 48 h a Tª ambiente.
FLUMAZENILO (antídoto)	Presentación: amp 0,5 mg (0,1 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 2,5 mg (5 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (0,01 mg/ml) Carga: 0,2 – 0,5 mg Dosis mantenimiento: 0,1 – 0,4 mg/h. Flujo (70 Kg): 10 – 40 ml/h	- Vigilar nivel de consciencia. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

FUROSEMIDA (diurético)	Presentación: amp 250 mg (10 mg/ml) 25 ml, amp 20 mg (10 mg/ml) 2 ml Perfusión estándar: 100 mg en 100 ml Suero Fisiológico (1 mg/ml) Carga: 20 – 80 mg Perfusión 10 – 100 mg/h (Máximo 1.500 mg/día). Flujo (70 Kg): 10 – 100 ml/h	- Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
GLUCAGÓN (antídoto)	Presentación: amp 1 mg (1 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 2 mg (2 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (8 mcg/ml) Carga: 3 – 10 mg Dosis mantenimiento: 1 – 5 mg/h. Flujo (70 Kg): 125 – 625 ml/h	- Nevera - Uso inmediato - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
HEPARINA SÓDICA (anticoagulante)	Presentación: 5.000 UI (1.000 UI/ml) 5 ml Perfusión estándar: 25.000 UI (5 viales) en 250 ml Suero Fisiológico (100 UI/ml) Carga: 80 UI/Kg Dosis mantenimiento: 18 UI/Kg/h. Flujo (70 Kg): 12 ml/h	- Vigilar sangrado. - Controles con T. Cefalina cada 6h. - Estabilidad diluido 48 h a Tª ambiente.
HIDROCORTI-SONA (corticoide)	Presentación: vial 100 mg Perfusión estándar: 200 mg (2 viales) en 250 ml Suero Fisiológico o Suero Glucosado 5% (0,8 mg/ml). Dosis usual: Perfusión 200 mg/día. Flujo (70 Kg): 11 ml/h	- Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
INSULINA	Presentación: vial (100 UI/ml) 10 ml Perfusión estándar: 100 UI en 100 ml de Suero Fisiológico o Suero Glucosado 5% (1 UI/ml) Según DXT y protocolo.	- Exclusivamente UCI. - Monitorizar glucemia capilar. - Estabilidad diluido 24 h Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
ISOPRENALINA = ISOPROTERENOL (inotropo)	Presentación: amp 0,2 mg (0,2 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 1 mg (5 amp) en 250 ml de Suero Glucosado 5% (4 mcg/ml) Dosis usual: 2 – 10 mcg/min. Flujo (70 Kg): 30 – 150 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
KETAMINA (sedoanalgesia)	Presentación: vial 500 mg (50 mg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 500 mg en 500 ml de Suero Glucosado 5% (1 mg/ml) Carga: 0,5 mg/Kg Dosis mantenimiento: 0,04 – 0,1 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 3 – 7 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Sólo en UCI y REA - Estabilidad diluido 72 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
LABETALOL	Presentación: amp 100 mg (5 mg/ml) 20 ml Perfusión estándar: 200 mg (2 amp) en 100 ml Suero Glucosado 5% (2 mg/ml) **Vasodilatador:** Carga: 50 mg en 2 min (en 10 min max. 200 mg) Dosis mantenimiento: 0,3 - 2 mg/min. Flujo (70 kg): 8 - 60 ml/hora **Preeclampsia:** Carga: 20 mg en 2 min (en 10 min máximo 200 mg) Dosis mantenimiento: 0,22 – 1,37 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 8 – 48 ml/h (máx 48 ml/h)	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
LEVOSIMENDAN	Presentación: amp 12,5 mg (2,5 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 12,5 mg en 250 ml suero Glucosado 5% (0,05 mg/ml) Carga: 6 – 12 mcg/Kg perfundida durante 10 min. Dosis mantenimiento: perfusión 0,1 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 8 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Evitar cargas de "perfusión en Y"

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

LIDOCAÍNA (antiarrítmico)	Presentación: amp 1% 100 mg (10 mg/ml) 10 ml, amp 2% 200 mg (20 mg/ml) 10 ml, amp 5% 500 mg (50 mg/ml) 10 ml. Perfusión estándar: 1.000 mg en 250 ml suero Glucosado 5% (4 mg/ml) Carga: bolo IV de 1 – 1,5 mg/Kg. Seguido de bolos IV de 0,5 – 1,5 mg/Kg cada 5 – 10 min hasta una dosis total de 3 mg/Kg. (Máximo 300 mg) Dosis mantenimiento: 1 – 4 mg/min. Flujo (70 Kg): 15 – 60 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
MAGNESIO SULFATO	Presentación: amp 1,5 g 10 ml Perfusión estándar: 6g (4 amp) en 500 ml Suero Fisiológico (12 mg/ml) Eclampsia y neuroprotección en prematuros: Carga: 4,5 g en 100 ml Suero Fisiológico en 10 min. Flujo (70 Kg): 10 ml/min (600 ml/h) en 10 minutos. Dosis mantenimiento: 1 g/h (máximo: 40 g/24h). Flujo (70 Kg): 84 ml/h	- Monitorizar tensión arterial. - Monitorizar reflejos osteotendinosos. - Rango terapéutico Mg: 4 – 8 mg/dl (3,5 - 7 mEq/l) - Estabilidad diluido 72 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
MIDAZOLAM	Presentación: amp 5 mg (1 mg/ml) 5 ml, amp 15 mg (5 mg/ml) 3 ml, amp 50 mg (5 mg/ml) 10 ml. **Anticomicial:** Perfusión estándar: 300 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (1,2 mg/ml) Perfusión 0,2 – 0,6 mg/Kg/h (hasta 5 mg/Kg/h). Flujo (70 Kg): 12 – 35 ml/h **Sedante:** Perfusión estándar: 150 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (0,6 mg/ml) Carga: 0,03 – 0,3 mg/Kg Perfusión 0,03 – 0,25 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 3,5 – 30 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
PCA SOL MORFINA IV (analgésico)	Perfusión estándar: 100 mg en 100 ml Suero Fisiológico (1 mg/ml) Dosis usual: perfusión 1 – 5 mg/h. Flujo (70 kg): 1 – 5 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - Estabilidad diluido 1 mes a Tª ambiente (preparación en el Servicio de Farmacia). - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
SOL MORFINA IV (analgésico)	Presentación morfina: amp 10 mg (10 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 50 mg en 100 ml Suero Fisiológico (0,5 mg/ml) Dosis usual: perfusión 1 – 5 mg/h. Flujo (70 Kg): 2 – 10 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
NALOXONA (antídoto)	Presentación: amp 0,4 mg (0,4 mg/ml) 1 ml Perfusión estándar: 2 mg (5 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (8 mcg/ml). Carga: 0,4 – 2 mg. Se puede repetir dosis cada 2 – 3 minutos hasta máximo 10 mg. Dosis mantenimiento: 3 – 12 mcg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 26 – 105 ml/h	- Estabilidad diluido 24 h en nevera. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
NIMODIPINO (vasoespasmo)	Presentación: vial 10 mg (0,2 mg/ml) 50 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: Vial de 10 mg en 50 ml (200 mcg/ml) Carga: 0,5 – 1 mg/h 2 horas Dosis mantenimiento: 2 mg/h. Flujo (70 Kg): 10 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Administrar preferentemente por acceso central. - NO diluir, administrar los viales directamene a través de una vía central. - Se puede administrar realizando una infusión en Y con Suero Fisiológico o Suero Glucosado 5%. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
NITROGLICERINA (vasodilatador)	Presentación: amp 50 mg (5 mg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 50 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (200 mcg/ml) Perfusión: 5 – 200 mcg/min. Flujo (70 Kg): 1,5 – 60 ml/h.	- Monitorizar tensión arterial. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - Estabilidad diluido 48 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
NITROPRUSIATO (vasodilatador)	Presentación: vial 50 mg (reconstituir con 5 ml disolvente) Perfusión estándar: 50 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (200 mcg/ml) Dosis usual: perfusión 0,25 – 10 mcg/Kg/min (máximo 10 mcg/Kg/min 10 min) Flujo (70 Kg): 5 – 210 ml/h	- Monitorizar tensión arterial. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - Estabilidad diluido 4 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

NORADRENALINA (inotropo)	Presentación: amp 8 mg (2 mg/ml) 4 ml Perfusión estándar: 16 mg (2 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (64 mcg/ml) Dosis usual: perfusión 0,05 – 3,35 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 3 – 219 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Evitar cargas de "Perfusión en Y". - No parar perfusión si paciente inestable. - Administrar preferentemente por acceso central. - Necrosis por extravasación. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Puede aumentarse la concentración al doble o al cuádruple en algunos casos. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
NUTRICIÓN PARENTERAL	Presentación: Bolsas Multicapa o Bolsas EVA con bolsa sobreprotectora elaboradas en campana de flujo laminar en Farmacia o Bolsas Tricamerales comerciales. Perfusión: el ritmo de perfusión endovenosa dependerá del volumen total y los requerimientos de cada paciente. Deberá quedar especificado en el etiquetado.	- Balance hídrico - Iniciar NPT tras comprobar la etiqueta de la NPT - Suspender sueroterapia - Hacer glucemia capilar cada 6h y administrar Insulina regular subcutánea según glucemia capilar (indicada en Prescripción Médica Actual) -NO desconectar la perfusión hasta finalizar para evitar riesgo de contaminación e infección. - Estabilidad: 4 días en nevera. Esperar entre 5-10 minutos fuera de nevera antes de conectar al paciente. Una vez fuera de nevera se aconseja infundir la mezcla en un periodo máximo de 24 horas.
OMEPRAZOL (hemorragia digestiva)	Presentación: vial 40 mg (reconstituir 5 ml Suero Fisiológico) Perfusión estándar: 80 mg (2 viales) en 100 ml Suero Fisiológico (0,8 mg/ml) Carga: 80 mg Dosis mantenimiento: 8 mg/h durante 72 h. Flujo (70 Kg): 10 ml/h	- Estabilidad diluido 12 h en Suero Fisiológico y 6 h en Suero Glucosado 5%. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
OXITOCINA	Presentación: amp 10 UI 1 ml **Estimulación del parto:** Perfusión estándar: 10 UI (1 amp) en 500 ml Suero Glucosado 5% (20 mU/ml) De 1 mU/min incrementando según protocolo hora hasta 30 mU/min y excepcionalmente hasta 40 mU/min. Flujo (70 kg): 3 – 90 ml/hora. Máx: 90 ml/hora sin sobrepasar 120 ml/hora **Atonía uterina:** Perfusión estándar: 20 UI (2 amp) en 500 ml Suero Glucosado 5% (80 mU/ml) Perfusión 167 mU/min. Flujo (70 kg): 125 ml/hora	
PROCAINAMIDA (antiarrítmico)	Presentación: 1.000 mg (100 mg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 1.000 mg en 250 ml Suero Glucosado 5% (4 mg/ml) Carga: 100 mg cada 5 min (Máximo 17 mg/Kg) Dosis mantenimiento: 1 – 4 mg/min (Máximo 240 mg/h). Flujo (70 Kg): 15 – 60 ml/h.	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
PROPOFOL 1% (sedante)	Presentación: vial 500 mg (10 mg/ml) 50 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 500 mg en 50 ml (10 mg/ml) Carga: 1 – 2 mg/Kg Dosis mantenimiento: 0,5 – 4 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 3,5 – 28 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Una vez abierto, usar inmediatamente. - El sistema de perfusión no debe superar 12 horas. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
PROPOPOL 2% (sedante)	Presentación: vial 1.000 mg (20 mg/ml) 50 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 1.000 mg en 50 ml (20 mg/ml) Carga: 1 – 2 mg/Kg Dosis mantenimiento: 0,5 – 4 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 1,7 – 14 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Una vez abierto, usar inmediatamente. - El sistema de perfusión no debe superar 12 horas. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
REMIFENTANILO EN INTUBADO	Presentación: vial 1 mg, vial 5 mg Perfusión estándar: 5 mg en 100 ml Suero Fisiológico (50 mcg/ml) Dosis inicial: 0,1 – 0,15 mcg/Kg/min Aumentos de 0,025 mcg/Kg/min cada, al menos, 5 min (máximo: 0,7 mcg/Kg/min). Flujo (70 Kg): 8 – 12,6 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "Perfusión en Y" - No parar de golpe la perfusión. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

REMIFENTANILO EN NO INTUBADO	Presentación: vial 1 mg, vial 5 mg Perfusión estándar: 5 mg en 250 ml Suero Fisiológico (20 mcg/ml) Dosis inicial: 0,01 – 0,05 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 2 – 10 ml/h	- Vigilar nivel consciencia, SatO2 y respiración. - Evitar cargas de "Perfusión en Y" - No parar de golpe la perfusión. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
ROCURONIO (relajante muscular)	Presentación: vial 50 mg (10 mg/ml) 5 ml Perfusión estándar: 200 mg en 100 ml Suero Fisiológico (2 mg/ml) Carga: 1 – 1,2 mg/Kg Dosis mantenimiento: perfusión 0,3 – 0,6 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 10 – 21 ml/h	- Sólo en pacientes en ventilación mecánica y sedados. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
SALBUTAMOL (broncodilatador)	Presentación: amp 500 mcg 1 ml Perfusión estándar: 5.000 mcg (10 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (20 mcg/ml) Carga: 4 mcg/Kg en 20 min Dosis mantenimiento: 0,1 – 0,2 mcg/Kg/min. Flujo (70 Kg): 21 – 42 ml/h	- Monitorizar ECG y satO2. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
SOMATOSTATINA (hemorragia digestiva)	Presentación: amp 250 mcg (reconstituir con 1 ml de Suero Fisiológico), amp 3 mg (reconstituir con 2 ml de Suero Fisiológico). Perfusión estándar: 6 mg en 250 ml Suero Fisiológico (24 mcg/ml) Carga: 250 mcg IV lento Dosis mantenimiento: 3,5 mcg/Kg/h (aprox. 6 mg/24h). Flujo (70 Kg): 11 ml/h	- Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
TEOFILINA (broncodilatador)	Presentación: amp 200 mg (20 mg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 800 mg (4 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (3,2 mg/ml) Carga: 5 mg/Kg en 20 – 30 min. Dosis mantenimiento: 0,4 mg/Kg/h (0,7 mg/Kg/h fumadores). Flujo (70 Kg): 9 (15 en fumadores) ml/h.	- Monitorizar ECG y SatO2. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
TIOPENTAL SODICO (anticomicial)	Presentación: cial 0,5 g (reconstituir con 10 ml de Suero Fisiológico o API). Perfusión estándar: 1.000 mg (2 viales) en 100 ml Suero Fisiológico (10 mg/ml) Carga: 3 – 5 mg/Kg en ≥ 20 segundos. Dosis mantenimiento: 1 – 5 mg/Kg/h. Flujo (70 Kg): 7 – 35 ml/h.	- Sólo en pacientes en ventilación mecánica. - Estabilidad diluido 24 h a Tª ambiente.
TIROFIBAN (antiagregante)	Presentación: 12,5 mg (0,05 mg/ml) 250 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 12,5 mg en 250 ml (50 mcg/ml) Carga: 0,4 mcg/Kg/min durante 30 min. Flujo (70 Kg): 33 ml/h Dosis mantenimiento: 0,1 mcg/Kg/min durante 12 – 24 h (Clcr < 30 ml/min: Dosis 50%). Flujo (70 Kg): 8 ml/h	- Monitorizar niveles de plaquetas. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.
URAPIDILO (vasodilatador)	Presentación: amp 50 mg (5 mg/ml) 10 ml Perfusión estándar: 250 mg (5 amp) en 250 ml Suero Glucosado 5% (1mg/ml) Carga: 25 mg en 20 segundos cada 5 minutos, hasta 3 veces. Dosis mantenimiento: 0,15 – 3 mg/min. Flujo (70 Kg): 9 – 180 ml/h	- Monitorizar tensión arterial y ECG. - Estabilidad diluido 50 h Tª ambiente.
VALPROICO (anticomicial)	Presentación: vial 400 mg (reconstituir con 4 ml de API). Perfusión estándar: 1.600 mg (4 viales) en 500 ml Suero Fisiológico (3,2 mg/ml) Carga: 15 – 45 mg/Kg (≤6 mg/Kg/min). Dosis mantenimiento: 1 – 4 mg/Kg/h (máximo 45 mg/Kg/día). Flujo (70 Kg): 21 – 41 ml/h	- Estabilidad diluido 24 h Tª ambiente. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.

Continuación Tabla 1. Estandarizacion de perfusiones. Material suplementario.

VANCOMICINA	Presentación: vial 1G, vial 500 mg Vancomicina en perfusión IV continua en 24h Valorar dosis inicial de carga de 15 – 20 mg/kg. Dosis mantenimiento: 15 – 20 mg/Kg/8 – 12 horas (peso 70 Kg: 2.000 – 3.000 mg/24h). Precisa ajusta según función renal y niveles plasmáticos. Calcular dosis diaria y diluir en 250 ml de Suero fisiológico 0,9% o Suero glucosado 5% (concentración máxima 5 mg/ml), a pasar a 11 ml/h.	- Vigilar síndrome de hombre rojo: rash cutáneo pruriginoso, a veces hipotensión arterial. - Nefrotóxico: vigilar función renal. - Niveles plasmáticos en infusión continua: 20 – 25 mg/L.
ZIDOVUDINA (antirretroviral VIH)	Presentación: 200 mg (2 mg/ml) 100 ml Envase preparado para perfusión. Perfusión estándar: 200 mg en 100 ml (2 mg/ml) Carga: 2 mg/Kg/h en una hora. Flujo (70 Kg): 70 ml/h Dosis mantenimiento: 1 mg/Kg/h hasta que se corte el cordón umbilical. Flujo (70 Kg): 35 ml/h	- Monitorizar niveles de plaquetas. - Utilizar sistema de fotoprotección y libre de PVC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, et al. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224.
2. Sutherland A, Canobbio M, Clarke J, Randall M, Skelland T, Weston E. Incidence and prevalence of intravenous medication errors in the UK: a systematic review. Eur J Hosp Pharm. 2020;27(1):3-8.
3. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. Am J Health Syst Pharm. 2003;60(14):1447-58.
4. Manias E, Kusljic S, Wu A. Interventions to reduce medication errors in adult medical and surgical settings: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2020;11:2042098620968309.
5. JCAHO approves National Patient Safety Goals for 2003. Jt Comm Perspect. 2002;22(9):1-3.
6. Standardize 4 Safety https://www.ashp.org/pharmacy-practice/standardize-4-safety-initiative [Available from: https://www.ashp.org/pharmacy-practice/standardize-4-safety-initiative.
7. (ISMP). IfSMP. ISMP Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals; 2020 https://www.ismp.org/guidelines/best-practices-hospitals [Available from: https://www.ismp.org/guidelines/best-practices-hospitals.
8. Bullock J, Jordan D, Gawlinski A, Henneman EA. Standardizing IV infusion medication concentrations to reduce variability in medication errors. Crit Care Nurs Clin North Am. 2006;18(4):515-21.
9. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. Pediatrics. 2005;116(1):e21-5.
10. Campino A, Santesteban E, Pascual P, Sordo B, Arranz C, Unceta M, et al. Strategies implementation to reduce medicine preparation error rate in neonatal intensive care units. Eur J Pediatr. 2016;175(6):755-65.
11. Manrique-Rodriguez S, Fernandez-Llamazares CM. Standardization for safety: a feasible challenge. Farm Hosp. 2020;44(3):79-80.
12. Walroth TA, Dossett HA, Doolin M, McMichael D, Reddan JG, Degnan D, et al. Standardizing concentrations of adult drug infusions in Indiana. Am J Health Syst Pharm. 2017;74(7):491-7.
13. Centro de Información de Medicamentos https://cima.aemps.es [Available from: https://cima.aemps.es.

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

The Era of digitalisation of healthcare: defining new models of healthcare and patient care services

Caixinha Algarvio R[1], Ferreira-da-Silva R[2,3,4]
1. Faculty of Sciences and Technology, University of Algarve, Faro, Portugal.
2. Porto Pharmacovigilance Centre, Faculty of Medicine of the University of Porto.
3. Department of Community Medicine, Health Information and Decision, Faculty of Medicine of the University of Porto.
4. Center for Health Technology and Services Research, Associate Laboratory RISE – Health Research Network (CINTESIS@RISE), Porto, Portugal.

Fecha de recepción: 12/07/2024 - Fecha de aceptación: 09/08/2024

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400019

ABSTRACT

Demographic projections suggest that the populations of all countries are ageing, with wide-ranging effects on social and health systems. The world's population aged 60 years and older is set to rise from 841 million in 2013 to more than 2 billion by 2050. Digital health is accelerating changes in healthcare much faster than in any generation that preceded us. The digitalisation of health systems has been profound in your transition process, promoting a growing impact on care delivery and providing the opportunity for further reforms focused on prevention. Implementing new digital health solutions in clinical practice is a promising area of development, which is evolving rapidly along with other fields of clinical medicine. In addition, scientific progress in digital health has applications not only in clinical medicine but also in different sectors of activity in healthcare, with equal importance in improving the quality of life. The digitisation of some assistance and clinical practice activities will allow health professionals to have more time to focus on exclusively human tasks, such as exercising empathy and compassion or using judgment and creativity to guide and advise patients. This review aims to address some of the issues surrounding the construction of a new vision of healthcare, including its influence on health equity and its value and usefulness to society (from the patient to the health professional).

Keywords: **Digital health, telemedicine, remote monitoring, e-health, chronic diseases.**

La era de la digitalización de la asistencia sanitaria: definiendo nuevos modelos de servicios sanitarios y de atención al paciente

RESUMEN

Las proyecciones demográficas sugieren que las poblaciones de todos los países están envejeciendo, con efectos de gran alcance en los sistemas sociales y de salud. Se espera que la población mundial de 60 años o más aumente de 841 millones en 2013 a más de 2 mil millones en 2050. La salud digital está acelerando los cambios en la atención médica mucho más rápido que en cualquier generación que nos precedió. La digitalización de los sistemas de salud ha sido profunda en su proceso de transición, promoviendo un impacto creciente en la prestación de atención y brindando la oportunidad de realizar más reformas enfocadas en la prevención. La implementación de nuevas soluciones de salud digital en la práctica clínica es un área prometedora de desarrollo, que está evolucionando rápidamente junto con otros campos de la medicina clínica. Además, el progreso científico en salud digital tiene aplicaciones no solo en la medicina clínica, sino también en diferentes sectores de actividad en el cuidado de la salud, con igual importancia en la mejora de la calidad de vida. La digitalización de algunas actividades de asistencia y práctica clínica permitirá a los profesionales de la salud tener más tiempo para enfocarse en tareas exclusivamente humanas, como ejercer empatía y compasión o usar el juicio y la creatividad para guiar y asesorar a los pacientes. Esta revisión tiene como objetivo abordar algunas de las cuestiones relacionadas con la construcción de una nueva visión de la atención médica, incluida su influencia en la equidad en salud y su valor y utilidad para la sociedad (desde el paciente hasta el profesional de la salud).

Renato Ferreira da Silva · Porto Pharmacovigilance Centre, Faculty of Medicine. Rua Doutor Plácido da Costa, 4200-450 Porto, Portugal
renato.ivos@gmail.com

HIGHLIGHTS:

- The incidence and prevalence of chronic non-communicable diseases should be accompanied by increased healthcare services, posing unprecedented challenges to healthcare systems worldwide.
- The digital health area needs a deep engagement of all ecosystem stakeholders, standardised assessment measures, and following international guidelines.
- There are still some resistance points in the medical community, possibly due to the need for more preparation for health digitisation.
- Digital health provides opportunities to accelerate progress in attaining health and well-being related to SDGs, especially SDG 3 – "Ensure healthy lives and promote well-being for all ages.
- Advanced digital tools, including artificial intelligence and the internet of medical things, are setting new standards in personalized and preventive healthcare.

INTRODUCTION

Demographic projections suggest that the populations of all countries are ageing, with wide-ranging effects on social and health systems. The world's population aged 60 years and older is set to rise from 841 million in 2013 to more than 2 billion by 2050[1,2]. The incidence and prevalence of chronic non-communicable diseases, including cardiovascular disease, stroke and dementia, are also becoming more expressive among older groups in the population[3,4]. This scenario should be accompanied by increased use of healthcare services, posing unprecedented challenges to healthcare systems around the world[1,2]. These challenges call for a paradigm shift in care provision and healthcare models.

The term digital is based on the concept of eHealth, which is defined as "the use of information and communications technology in support of health and health-related fields"[5]. Digital health is accelerating changes in healthcare at a much faster rate than in any generation that preceded us. The digitalisation of health systems has been profound in your transition process, promoting a growing impact on care delivery and providing the opportunity for further reforms focused on prevention[6,7]. New digital solutions have the potential to enhance access to health information, thereby facilitating preventive and personalised medical approaches for both patients and healthcare professionals. These innovations support not only patient self-management in health but also enable healthcare providers to tailor their practices more effectively to meet individual patient needs[8]. Also, its potential to reduce health inequalities allows people to access digital health information and tools to help them to better manage their health and care[9]. Such solutions also help bridge gaps in care provision accounting for projected shortages of healthcare workers[8].

Moreover, health interventions resorting to new technologies have enormous potential to evaluate the impact based on effectiveness, efficiency and safety[6,10], contributing as support to the decision[11,12]. For instance, a new wave of portable biosensors and other wearable devices is already revolutionising biomedicine through mobile and digital health by enabling continuous, longitudinal health monitoring outside of the clinic settings and predicting health events[13,14]. These devices can be activity meters, scales, sphygmomanometers, glucometers, smart pillboxes, and connected via Bluetooth or wireless[15], the smartwatches and fitness trackers the most popular[16]. As we will address later, the new digital health solutions may also include more complex systems than these everyday devices[8]. It can be considered the tip of the iceberg when we consider all the possibilities they offer to transform the healthcare services[17]. The products and services included in the concept of "digital health" aim at benefiting patients and/or healthcare systems through the pursuit of the following objectives: to improve the quality of outcomes of healthcare services; to improve population health; to improve the patient experience and satisfaction; to improve the physician and other healthcare providers' experience; and to address disparities in access to healthcare[18].

This article aims to explore and address the multifaceted challenges of developing a new healthcare paradigm, with a particular focus on its impact on health equity and its overall significance and utility to society. The exploration is conducted through the dual perspectives of patients and healthcare professionals, emphasising the comprehensive impact on these crucial stakeholders.

Digital health fields & current applications in healthcare

Several emerging technologies, spanning a broad spectrum beyond mere computer and data sciences, drive a highly diversified digital health revolution. This expansive transformation significantly influences clinical decision-making, regulatory practices, and health policy formulation, showcasing the widespread and varied impact of digital advancements across the healthcare sector[19]. The use of digital information, digital data, or communication technologies allows for the collection, sharing, and analysis of information. The data will contribute to improving the provision of healthcare, including several dimensions[20,21]:

- e-Health: area resulting from the intersection between medical informatics, public health and business, referring to health services or information made available or enhanced by the Internet and related technologies[22,23];
- Mobile Health (m-Health): use of mobile and wireless technologies to support health goals[20];
- Intelligence health: use of emerging technologies in computer sciences (e.g., artificial intelligence [AI]), data sciences (e.g., big data and predictive analysis) and genomics, applied to the health area[20,21];
- Wearable Technology: wearable devices that monitor health data in real-time, such as smartwatches that track heart rate, physical activity levels and sleep pattern[13];
- Virtual Reality (VR) and Augmented Reality (AR) in healthcare: Use of VR and AR for medical training, rehabilitation and treatment of mental health conditions such as phobias and post-traumatic stress disorder[13].

On the other hand, although there are some digital products and services that are associated with different technologies, Horgan et al. (2019) classified them into the following subcategories: remote sensing and wearables; telemedicine and health information; data analytics and intelligence; predictive modelling; health and wellness behaviour modification tools; bioinformatics tools (-omics); medical social media; digitized health record platforms;

patient-physician-patient portals; self-diagnostics, compliance, and treatments; decision support systems; and imaging[18]. Digital systems are based on software or can be incorporated into hardware, with numerous applications in medicine. Incorporating systems and algorithms differentiates the final product: we may be talking about medical devices (and therefore subject to evaluation by the regulator in this sector) or generic digital devices without the need for qualified approval by health regulators[24].

Globally, the clinical community rapidly recognized the potential of digital health to tackle many challenges experienced by health systems, including early diagnosis, access to care, and equitable provision of services[25]. Even so, there are still some resistance points among the medical community, possibly due to the lack of preparation in health digitization[26]. Concerning this phenomenon, four widely discussed reasons should be provided: (i) the poor preparation of physicians regarding the discipline of digital health, leading to barriers in its implementation in clinical practice; (ii) early digitization of health processes accompanied by a heavy administrative burden, particularly in clinical records[27]; (iii) fear of AI replacing physicians[28], although there are reports in the literature that it will mainly help the work of these health professionals[29,30]; and (iv) the current lack of a sufficiently robust legal framework, which defines the concept of medical responsibility in case of accepting or rejecting the recommendations of the algorithm instilled in the digital system[31]. In addition, addressing these challenges necessitates a concerted focus on continuous education and training in digital health for healthcare professionals. This would include not only technical skills but also an understanding of ethical, legal, and social implications[32]. Furthermore, fostering interdisciplinary collaboration and ensuring seamless integration of digital health systems within existing healthcare infrastructure are crucial for maximizing the benefits of digital health innovations. In this sense, overcoming the concerns of health professionals, particularly the medical profession, maybe the key to obtaining successful digital solutions in clinical practice, promoting a visible improvement in clinical outcomes, with consequent gains in patients' quality of life of patients[33].

There are already many digital solutions available on the market with robust evidence of their benefits for patients' quality of life. This array of solutions may cover both the prevention and diagnosis of diseases, offer support for activities of daily living or monitor health status and well-being. The table below describes some applications of digital solutions in the health field (Table 1).

Table 1. Examples of current digital health solutions applied in clinical and regulatory healthcare fields

Intervention area	Practical use
Cardiovascular risk	Digital solutions using AI have been widely used to predict cardiovascular risk (e.g. acute coronary syndrome[34], heart failure[35] and stroke[36]).
Geriatric oncology	Remote digital health technologies have shown to be a great support in multiple aspects of geriatric oncology[37], namely in the monitoring of symptoms in the disease and treatments (e.g. pain[38] and skin manifestations[39]) and telephone communication[40].
Neurology	E-Health, previously presented, increasingly used in the field of neurology, namely in multiple sclerosis, in terms of information conveying and sharing, rehabilitation, and disease management[41].
Mental health	Technological innovations and solutions are being considered in an attempt to address the size and scale of the mental health crisis worldwide[42,43]. New sensors and data, such as those derived from increasingly ubiquitous smartphones, offer a new window to the functional, social and emotional experiences of mental diseases[44]. Digital applications for bipolar disorder also seem to be beneficial by promoting the permanent monitoring of these patients[45].
Endocrinology	Among the multiple tools available in this field for the most varied diseases, we highlight the real-time monitoring of interstitial blood glucose levels in diabetic patients[16,46-48].
Rheumatology	In chronic care, such as rheumatology, digital solutions with powerful sensors allow you to monitor patient symptoms in real time and provide useful information on disease progression[49,50].
Allergology	Asthma, as a chronic condition, has seen many emerging technologies emerge to support the patient[23,51,52]. These technologies have the advantage of tracking asthma symptoms and medications, setting drug reminders, improving inhaler technique and delivering asthma education.
Diabetes Management	Digital health tools such as continuous glucose monitors (CGMs) and insulin pumps integrated with smartphone apps help patients manage their blood sugar levels more effectively, providing real-time feedback and data sharing with healthcare providers[53].
Respiratory Care	Mobile applications and connected devices for conditions like asthma and COPD (chronic obstructive pulmonary disease) allow for better monitoring of symptoms, medication adherence, and remote consultations with specialists[54].
Oncology	AI-driven platforms are used to personalize cancer treatment plans by analyzing large datasets from various patients, helping to predict responses to different therapies and optimizing treatment protocols[55].
Regulatory Sciences	Digital health solutions are being applied to streamline regulatory processes, such as automating compliance checks[56], enhancing data submission and review processes[57], and improving post-market surveillance.
Pharmacovigilance	Digital health solutions are being utilized to enhance pharmacovigilance activities, such as monitoring adverse drug reactions[58], detecting drug interactions[59], and ensuring medication safety[60].

Regardless of the area of intervention and the digital solution used, it is necessary to ensure effectiveness in its use. There is still a lot of AI software without proper clinical validation, which raises significant concerns[61].

The technologies that digital health draws upon include telemedicine, mobile phones and applications, wearable devices, robotics, virtual reality, AI and genomics[8]. These digital solutions can be evaluated in the hardware or software component, increasingly using big data that comprise significant quantities of health information and sophisticated analysis with AI[57]. Although these resources are available, the question prevails: should we use wearables to screen for health conditions? As we mentioned in the previous topic, the intervention using digital solutions will depend on the known efficacy and, above all, the clinical decision[62].

Evaluation of digital solutions in chronic disease

One of the challenges of managing older individuals with chronic diseases is individualising care in people with multimorbidity's[63]. Technology has revolutionised care models, connecting healthcare workers to the people they serve. Digitalisation is gradually being incorporated into the care of patients with chronic diseases and can facilitate the implementation of new and innovative care models as part of health systems reforms[64], benefiting patients with short and long-term health improvements[65]. In this context, new research lines should be considered[66] to provide answers to patients, caregivers, and health workers. As previously mentioned, all stakeholders of digital health transformation must be able to make decisions based on the previous results of these solutions. For this, new solutions must be carefully appraised regarding their effectiveness, using objective health measures over time instead of focusing only on descriptive data[67].

Despite everything mentioned above, digital solutions only present added value to the health system if evaluated methodologically. The World Health Organization (WHO) developed a framework to evaluate digital health interventions divided into two major processes: monitoring and evaluation[10]. The first includes functionality, fidelity, stability and quality, while the second consists of usability, feasibility, efficacy, effectiveness, economic/financial evaluation and implementation research[10]. Also, in the business world, there is increasing interest in principles that specific methods for early-stage testing, such as acceptability, usability, demand, implementation, practicability, adaptation and integration[68]. For instance, in a systematic review of the economic evaluations of digital health, unknown cost-effectiveness was listed as a major barrier to implementing these new solutions[69]. These conclusions show the need for further studies, as cost-effectiveness evaluation studies, to support the decision to include a specific digital intervention in the health system[43,70].

Towards an equitable digital public health era

The integration of digital health solutions is pivotal in addressing health disparities and achieving equity in public health. Personalized digital health technologies play a crucial role in tailoring healthcare to meet the unique needs of diverse patient populations. Bathija et al. (2023) emphasize the importance of personalizing the patient experience to achieve digital health equity. Their study highlights how tailored digital health interventions can improve access to care, patient engagement, and health outcomes, particularly among underserved populations[71].

In the realm of cardiovascular care, digital health innovations offer significant opportunities to enhance equity and diversity. Hernandez and Rodriguez (2023) discuss the concept of Health Techequity, which leverages digital tools to bridge gaps in cardiovascular care. They provide examples of how telehealth, remote monitoring, and AI-driven predictive analytics can improve the early detection and management of cardiovascular diseases in diverse communities. This approach not only promotes equitable access to care but also ensures that interventions are culturally and contextually relevant, ultimately reducing disparities in cardiovascular health[72].

Moreover, advancements in digital health are enhancing regulatory sciences by streamlining compliance checks, data submission, and post-market surveillance processes. These innovations are crucial for ensuring that all populations benefit equally from new healthcare products and interventions. By integrating AI and machine learning, regulatory bodies can more effectively monitor and respond to safety issues, ensuring that digital health solutions are safe and effective for all users[73].

Together, these efforts underscore the transformative potential of digital health in creating a more equitable public health landscape. By focusing on personalization, diversity, and inclusivity, digital health solutions can help bridge the gap in healthcare access and quality, fostering a healthier and more equitable society.

Digital health to strengthen health services: value and utility

Evaluating the digital health solutions and interventions over time attempts to attribute a range of outcomes to the technology-based intervention – this is the effectiveness[10]. There are several cases where the positive effects of using health technologies were demonstrated. For instance, a systematic review of 2018 concluded that most of the interventions analyzed showed an increase in patient compliance in the management of chronic disease and, consequently, an increase in the clinical results of the respective diseases[74]. Telemedicine is also playing a critical role nowadays due to the possibility of remote access to some health services. One of the legitimate questions in this field is: should telemedicine be more effective than other standard interventions? If we look at the particular case of diabetes, it seems that telemedicine - essentially text messaging and web portal - contributed to the improvement of HbA1c, although there were no changes in other results, such as quality of life or mortality[75]. In the field of diagnosis and screening, digital health solutions have become increasingly important. The new digital health innovations have opened up several opportunities to help the clinicians, patients and other caregivers that deal with cancer diseases[76], rheumatic diseases[49] or even multiple sclerosis[41], assisting screening and diagnostics and contributing to cost reduction workflow inefficiencies and improvement of clinical outcomes[77]. Still, hypertension has special attention in healthcare services in chronic diseases since it is one of the main cardiovascular risk factors, with a prevalence of 1 in each man and 1 in 5 women, in 2015[78]. Previous systematic reviews have concluded that

strategies in digital health seem to add value to the standard of care practices; however, intervention studies with larger samples are necessary to understand which modalities are most effective in some specific populations[79]. These technologies will continue to transform and add value to patient care worldwide. However, based on the examples above, the value and usefulness of health solutions must always be evaluated considering the disease, the target audience, the modifiable outcomes and the health intervention.

Final considerations and future directions

As we conclude this discussion on digital health, it is clear that integrating these technologies is not only beneficial but essential for the modern healthcare landscape. Successful integration requires the active participation of all stakeholders, guided by standardised assessment measures and international guidelines, such as those outlined in the WHO's "Monitoring and Evaluating Digital Health Interventions: A Practical Guide to Conducting Research and Assessment" (2016)[10].

Robust evidence enables healthcare workers to make informed, safe clinical decisions and positively influence public health policy. As digital health solutions evolve alongside clinical medicine, they offer significant opportunities to enhance patient care by allowing health professionals to devote more time to human-centred tasks. This improves the quality of care and leverages digital advancements for personalised medicine across various healthcare sectors.

The digitisation of healthcare requires ongoing education and interdisciplinary collaboration to ensure smooth and effective integration within existing health systems. Developing robust legal and ethical frameworks to support these integrations is critical to addressing the concerns of health professionals and maximising the potential of digital health innovations. By focusing on these areas, we can pave the way for more personalised, efficient, and equitable healthcare systems globally.

REFERENCES

1. World Population Ageing 2013 (United Nations) (2013).
2. Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. Aging Cell. Feb 2019;18(1):e12861. doi:10.1111/acel.12861
3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Lancet. Oct 3 2009;374(9696):1196-208. doi:10.1016/S0140-6736(09)61460-4
4. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. The Lancet. 2015;385(9967):563-575. doi:10.1016/s0140-6736(14)61462-8
5. Organization WH. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. . 2016.
6. Assessing the impact of digital transformation on health services (European Comission) (2019).
7. Park S, Garcia-Palacios J, Cohen A, Varga Z. From treatment to prevention: The evolution of digital healthcare. 2019
8. Organization WH. What you need to know about digital health systems. Accessed April 3, 2020. http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/pages/news/news/2019/2/what-you-need-to-know-about-digital-health-systems
9. Weiss D, Rydland HT, Oversveen E, Jensen MR, Solhaug S, Krokstad S. Innovative technologies and social inequalities in health: A scoping review of the literature. PLoS One. 2018;13(4):e0195447. doi:10.1371/journal.pone.0195447
10. Monitoring and evaluating digital health interventions: a practical guide to conducting research and assessment (World Health Organization) (2016).
11. Murray E, Hekler EB, Andersson G, et al. Evaluating Digital Health Interventions: Key Questions and Approaches. Am J Prev Med. Nov 2016;51(5):843-851. doi:10.1016/j.amepre.2016.06.008
12. Henriksen A, Haugen Mikalsen M, Woldaregay AZ, et al. Using Fitness Trackers and Smartwatches to Measure Physical Activity in Research: Analysis of Consumer Wrist-Worn Wearables. J Med Internet Res. Mar 22 2018;20(3):e110. doi:10.2196/jmir.9157
13. Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution. Per Med. Sep 2018;15(5):429-448. doi:10.2217/pme-2018-0044
14. Li X, Dunn J, Salins D, et al. Digital Health: Tracking Physiomes and Activity Using Wearable Biosensors Reveals Useful Health-Related Information. PLoS Biol. Jan 2017;15(1):e2001402. doi:10.1371/journal.pbio.2001402
15. Kato S, Ando M, Honda H, et al. Effectiveness of Lifestyle Intervention Using the Internet of Things System for Individuals with Early Type 2 Diabetes Mellitus. Intern Med. 2020;59(1):45-53. doi:10.2169/internalmedicine.3150-19
16. Bauer M, Glenn T, Geddes J, et al. Smartphones in mental health: a critical review of background issues, current status and future concerns. Int J Bipolar Disord. Jan 10 2020;8(1):2. doi:10.1186/s40345-019-0164-x
17. Jung M. Digital Health Care and the Fourth Industrial Revolution. Health Care Manag (Frederick). Jul/Sep 2019;38(3):253-257. doi:10.1097/HCM.0000000000000273
18. Ronquillo Y, Meyers A, Korvek SJ. Digital Health. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Accessed August 13, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470260/
19. Anklam E, Bahl MI, Ball R, et al. Emerging technologies and their impact on regulatory science. Experimental Biology and Medicine. 2022/01/01 2021;247(1):1-75. doi:10.1177/15353702211052280
20. Sharma A, Harrington RA, McClellan MB, et al. Using Digital Health Technology to Better Generate Evidence and Deliver Evidence-Based Care. J Am Coll Cardiol. Jun 12 2018;71(23):2680-2690. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.523
21. WHO Guideline: Recommendations on digital interventions for health system strengthening (2019).
22. Rauwerdink A, Kasteleyn MJ, Haafkens JA, et al. A national eHealth vision developed by University Medical Centres: A concept mapping study. Int J Med Inform. Jan 2020;133:104032. doi:10.1016/j.ijmedinf.2019.104032
23. Jácome C, Pereira AM, Amaral R, et al. The use of remote care during the coronavirus disease 2019 pandemic - a perspective of Portuguese and Spanish physicians. Eur Ann Allergy Clin Immunol. Dec 23 2020;doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.184
24. Horgan D, Romao M, Morre SA, Kalra D. Artificial Intelligence: Power for Civilisation - and for Better Healthcare. Public Health Genomics. 2019;22(5-6):145-161. doi:10.1159/000504785
25. Labrique A, Vasudevan L, Mehl G, Rosskam E, Hyder AA. Digital Health and Health Systems of the Future. Glob Health Sci Pract. Oct 10 2018;6(Suppl 1)(1:S1-S4):S1-S4. doi:10.9745/GHSP-D-18-00342
26. Briganti G, Le Moine O. Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. Perspective. Front Med (Lausanne). 2020-February-05 2020;7(27):27. doi:10.3389/fmed.2020.00027
27. Chaiyachati KH, Shea JA, Asch DA, et al. Assessment of Inpatient Time Allocation Among First-Year Internal Medicine Residents Using Time-Motion Observations. JAMA Intern Med. Jun 1 2019;179(6):760-767. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0095
28. Shah NR. Health Care in 2030: Will Artificial Intelligence Replace Physicians? Ann Intern Med. Mar 19 2019;170(6):407-408. doi:10.7326/m19-0344
29. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nature Medicine. 2019/01/01 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
30. Verghese A, Shah NH, Harrington RA. What This Computer Needs Is a Physician: Humanism and Artificial Intelligence. Jama. Jan 2 2018;319(1):19-20. doi:10.1001/jama.2017.19198
31. Price WN, 2nd, Gerke S, Cohen IG. Potential Liability for Physicians Using Artificial Intelligence. Jama. Oct 4 2019;doi:10.1001/jama.2019.15064
32. Tudor Car L, Poon S, Kyaw BM, et al. Digital Education for Health Professionals: An Evidence Map, Conceptual Framework, and Research Agenda. J Med Internet Res. Mar 17 2022;24(3):e31977. doi:10.2196/31977
33. Chan KS, Zary N. Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. JMIR Med Educ. Jun 15 2019;5(1):e13930. doi:10.2196/13930
34. Huang Z, Chan TM, Dong W. MACE prediction of acute coronary syndrome via boosted resampling classification using electronic medical records. J Biomed Inform. Feb 2017;66:161-170. doi:10.1016/j.jbi.2017.01.001
35. Mortazavi BJ, Downing NS, Bucholz EM, et al. Analysis of Machine Learning Techniques for Heart Failure Readmissions. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. Nov 2016;9(6):629-640. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003039

36. Antonenko K, Paciaroni M, Sokolova L, Pezzella FR. Digital health in stroke medicine: what are the opportunities for stroke patients? Curr Opin Neurol. Feb 1 2021;34(1):27-37. doi:10.1097/WCO.0000000000000891
37. Fallahzadeh R, Rokni SA, Ghasemzadeh H, Soto-Perez-de-Celis E, Shahrokni A. Digital Health for Geriatric Oncology. JCO Clin Cancer Inform. Dec 2018;2:1-12. doi:10.1200/CCI.17.00133
38. Jacob E, Duran J, Stinson J, Lewis MA, Zeltzer L. Remote monitoring of pain and symptoms using wireless technology in children and adolescents with sickle cell disease. J Am Assoc Nurse Pract. Jan 2013;25(1):42-54. doi:10.1111/j.1745-7599.2012.00754.x
39. Warshaw EM, Hillman YJ, Greer NL, et al. Teledermatology for diagnosis and management of skin conditions: a systematic review. J Am Acad Dermatol. Apr 2011;64(4):759-72. doi:10.1016/j.jaad.2010.08.026
40. Stacey D, Green E, Ballantyne B, et al. Patient and family experiences with accessing telephone cancer treatment symptom support: a descriptive study. Supportive Care in Cancer. 2016/02/01 2016;24(2):893-901. doi:10.1007/s00520-015-2859-6
41. Lavorgna L, Brigo F, Moccia M, et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. Mult Scler. Nov 2018;24(13):1657-1664. doi:10.1177/1352458518799629
42. Bucci S, Schwannauer M, Berry N. The digital revolution and its impact on mental health care. Psychol Psychother. Jun 2019;92(2):277-297. doi:10.1111/papt.12222
43. Michie S, Yardley L, West R, Patrick K, Greaves F. Developing and Evaluating Digital Interventions to Promote Behavior Change in Health and Health Care: Recommendations Resulting From an International Workshop. J Med Internet Res. Jun 29 2017;19(6):e232. doi:10.2196/jmir.7126
44. Free C, Phillips G, Galli L, et al. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease management interventions for health care consumers: a systematic review. PLoS Med. 2013;10(1):e1001362. doi:10.1371/journal.pmed.1001362
45. Gliddon E, Barnes SJ, Murray G, Michalak EE. Online and mobile technologies for self-management in bipolar disorder: A systematic review. Psychiatr Rehabil J. Sep 2017;40(3):309-319. doi:10.1037/prj0000270
46. Lawton J, Blackburn M, Allen J, et al. Patients' and caregivers' experiences of using continuous glucose monitoring to support diabetes self-management: qualitative study. BMC Endocr Disord. Feb 20 2018;18(1):12. doi:10.1186/s12902-018-0239-1
47. Bene BA, O'Connor S, Mastellos N, Majeed A, Fadahunsi KP, O'Donoghue J. Impact of mobile health applications on self-management in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol of a systematic review. BMJ Open. Jun 25 2019;9(6):e025714. doi:10.1136/bmjopen-2018-025714
48. Huang Z, Tao H, Meng Q, Jing L. Management of endocrine disease. Effects of telecare intervention on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Endocrinol. Mar 2015;172(3):R93-101. doi:10.1530/EJE-14-0441
49. Kataria S, Ravindran V. Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. Rheumatol Int. Nov 2018;38(11):1949-1957. doi:10.1007/s00296-018-4037-x
50. Solomon DH, Rudin RS. Digital health technologies: opportunities and challenges in rheumatology. Nat Rev Rheumatol. Sep 2020;16(9):525-535. doi:10.1038/s41584-020-0461-x
51. Unni E, Gabriel S, Ariely R. A review of the use and effectiveness of digital health technologies in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. Dec 2018;121(6):680-691 e1. doi:10.1016/j.anai.2018.10.016
52. Neves AL, Jácome C, Taveira-Gomes T, et al. Determinants of the Use of Health and Fitness Mobile Apps by Patients With Asthma: Secondary Analysis of Observational Studies. J Med Internet Res. Sep 22 2021;23(9):e25472. doi:10.2196/25472
53. Martens TW. Roadmap to the Effective Use of Continuous Glucose Monitoring in Primary Care. Diabetes Spectr. Fall 2023;36(4):306-314. doi:10.2337/dsi23-0001
54. Barrett MA, Humblet O, Marcus JE, et al. Effect of a mobile health, sensor-driven asthma management platform on asthma control. Ann Allergy Asthma Immunol. Nov 2017;119(5):415-421.e1. doi:10.1016/j.anai.2017.08.002
55. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. J R Soc Interface. Apr 2018;15(141) doi:10.1098/rsif.2017.0387
56. Vora LK, Gholap AD, Jetha K, Thakur RRS, Solanki HK, Chavda VP. Artificial Intelligence in Pharmaceutical Technology and Drug Delivery Design. Pharmaceutics. Jul 10 2023;15(7)doi:10.3390/pharmaceutics15071916
57. Bhavnani SP, Parakh K, Atreja A, et al. 2017 Roadmap for Innovation-ACC Health Policy Statement on Healthcare Transformation in the Era of Digital Health, Big Data, and Precision Health: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Health Policy Statements and Systems of Care. J Am Coll Cardiol. Nov 28 2017;70(21):2696-2718. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.018
58. Harpaz R, Callahan A, Tamang S, et al. Text mining for adverse drug events: the promise, challenges, and state of the art. Drug Saf. Oct 2014;37(10):777-90. doi:10.1007/s40264-014-0218-z
59. Salas M, Petracek J, Yalamanchili P, et al. The Use of Artificial Intelligence in Pharmacovigilance: A Systematic Review of the Literature. Pharmaceut Med. Oct 2022;36(5):295-306. doi:10.1007/s40290-022-00441-z
60. Hussain R. Big data, medicines safety and pharmacovigilance. J Pharm Policy Pract. Jun 2 2021;14(1):48. doi:10.1186/s40545-021-00329-4
61. Park SH, Do KH, Kim S, Park JH, Lim YS. What should medical students know about artificial intelligence in medicine? J Educ Eval Health Prof. 2019;16:18. doi:10.3352/jeehp.2019.16.18
62. Foster KR, Torous J. The Opportunity and Obstacles for Smartwatches and Wearable Sensors. IEEE Pulse. Jan-Feb 2019;10(1):22-25. doi:10.1109/MPULS.2018.2885832
63. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. Diabetes Care. Apr 2017;40(4):461-467. doi:10.2337/dc16-1229
64. Cahn A, Akirov A, Raz I. Digital health technology and diabetes management. J Diabetes. Jan 2018;10(1):10-17. doi:10.1111/1753-0407.12606
65. Kaufman N, Khurana I. Using Digital Health Technology to Prevent and Treat Diabetes. Diabetes Technol Ther. Feb 2016;18 Suppl 1:S56-68. doi:10.1089/dia.2016.2506
66. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. Diabetologia. Jun 2019;62(6):877-887. doi:10.1007/s00125-019-4864-7
67. Orton M, Agarwal S, Muhoza P, Vasudevan L, Vu A. Strengthening Delivery of Health Services Using Digital Devices. Glob Health Sci Pract. Oct 10 2018;6(Suppl 1):S61-S71. doi:10.9745/GHSP-D-18-00229
68. McCombie A, Gearry R, Andrews J, Mikocka-Walus A, Mulder R. Computerised cognitive behavioural therapy for psychological distress in patients with physical illnesses: a systematic review. J Clin Psychol Med Settings. Mar 2015;22(1):20-44. doi:10.1007/s10880-015-9420-0
69. Iribarren SJ, Cato K, Falzon L, Stone PW. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. PLoS One. 2017;12(2):e0170581. doi:10.1371/journal.pone.0170581
70. Jiang X, Ming WK, You JH. The Cost-Effectiveness of Digital Health Interventions on the Management of Cardiovascular Diseases: Systematic Review. J Med Internet Res. Jun 17 2019;21(6):e13166. doi:10.2196/13166
71. Bathija P, Krupinski EA, Rodriguez JA, Sklar T. Achieving Digital Health Equity by Personalizing the Patient Experience. Telemed Rep. 2023;4(1):166-173. doi:10.1089/tmr.2023.0018
72. Hernandez MF, Rodriguez F. Health Techequity: Opportunities for Digital Health Innovations to Improve Equity and Diversity in Cardiovascular Care. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2023;17(1):1-20. doi:10.1007/s12170-022-00711-0
73. Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality. Clin Pharmacol Ther. Feb 2018;103(2):202-205. doi:10.1002/cpt.946
74. Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg AS. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. J Med Internet Res. Feb 24 2015;17(2):e52. doi:10.2196/jmir.3951
75. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. CMAJ. Mar 6 2017;189(9):E341-E364. doi:10.1503/cmaj.150885
76. Garg S, Williams NL, Ip A, Dicker AP. Clinical Integration of Digital Solutions in Health Care: An Overview of the Current Landscape of Digital Technologies in Cancer Care. JCO Clin Cancer Inform. Dec 2018;2(2):1-9. doi:10.1200/CCI.17.00159
77. Almario CV. The Effect of Digital Health Technology on Patient Care and Research. Gastroenterol Hepatol (N Y). Jul 2017;13(7):437-439.
78. Organization WH. Hypertension. World Health Organization. Accessed May 29, 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension
79. Parati G, Pellegrini D, Torlasco C. How Digital Health Can Be Applied for Preventing and Managing Hypertension. Curr Hypertens Rep. Apr 22 2019;21(5):40. doi:10.1007/s11906-019-0940-0

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

Telefarmacia: diferentes modelos para un mismo objetivo

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Mora-Cortés M, Domínguez-Cantero M, Ríos-Sánchez E, Borrero-Rubio JM
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real. Cádiz (España).

Fecha de recepción: 1/06/2024 - Fecha de aceptación: 31/06/2024

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400020

CUERPO DEL ARTÍCULO:

La irrupción del COVID-19 y la emergencia sanitaria causada por la propagación del virus SARS-CoV-2 generó el desarrollo exponencial de teleasistencia en los centros sanitarios[1]. La dificultad –y en muchos casos imposibilidad– de desplazamiento de los pacientes requirió que tanto profesionales como medicamentos tuvieran que ser más accesibles para la población. En consecuencia, aparecieron nuevos conceptos que mejoraron la accesibilidad de los servicios sanitarios. Uno de estos conceptos es el de modelo del hospital líquido, el cual se adapta a las necesidades de los pacientes a los que se presta asistencia sanitaria usando métodos telemáticos[2]. De esta manera, se ven minimizadas limitaciones como una amplia distribución geográfica de los usuarios y/o que una parte importante de la población presente co-morbilidades o situaciones socio-económicas que dificulten su desplazamiento.

La telefarmacia forma parte de estas estrategias llevadas a cabo por el modelo del hospital líquido. El área de telefarmacia engloba aquellas actividades llevadas a cabo para realizar los procesos de atención farmacéutica, además de la dispensación y entrega informada de medicación a distancia (DYEIdistancia)[3]. Gracias a esta área, los pacientes pudieron recibir su medicación hospitalaria en situaciones tan limitantes como cuarentenas, aislamientos, distanciamientos sociales y confinamientos[4]. Dentro de esta sección, se han desarrollado circuitos que involucran tanto al envío a domicilio de los medicamentos hospitalarios, la distribución a través de los centros de atención primaria o ambos métodos.

Cada uno de estos circuitos presenta sus ventajas e inconvenientes. Aquellos que se basan en el envío de medicación a domicilio presentan como ventaja un menor número de visitas de los pacientes a centros de atención primaria. Sin embargo, el inconveniente principal es que los pacientes o personas autorizadas a recepcionar los medicamentos deben estar en el domicilio durante los horarios de distribución de los envíos. Si bien es cierto que los pacientes o familiares se encontraban un mayor tiempo en el domicilio durante la crisis sanitaria COVID-19, con la finalización del estado de alarma y la vuelta a la "normalidad", este tiempo de presencia domiciliaria es menor. Así, la ausencia de recepción domiciliaria de la medicación por parte de los pacientes, sumada a su devolución al centro sanitario de origen, puede generar otra serie de circunstancias que comprometen la efectividad, seguridad y eficiencia de los fármacos. La pérdida de la trazabilidad y deterioro de acondicionamiento (sobre todo en sustancias termolábiles) pueden ocasionar una reducción de la efectividad de los medicamentos o, incluso, aumentar el riesgo de aparición de eventos adversos. Por ejemplo, la falta de estabilidad puede provocar precipitación de algunos componentes o separación de fases en determinados casos. Y esto, a su vez, puede desencadenar efectos indeseables en los pacientes. Otro inconveniente del reparto de medicación a domicilio es que si no se organiza correctamente podría requerir un mayor tiempo y recursos (tanto en el número de profesionales como transportes) con respecto a la distribución de los medicamentos a través de los centros de atención primaria. De hecho, en muchos casos la DYEIdistancia ha requerido la incorporación de agentes externos –como cooperativas farmacéuticas– al sistema sanitario público para poder llevar a cabo el reparto domiciliario. Asimismo, la colaboración entre entidades sanitarias públicas con otras privadas precisa de una adecuada coordinación y comunicación para que los circuitos sean consistentes[5].

La estrategia de la distribución de medicamentos usando los centros de atención primaria presenta como ventaja un seguimiento y control más estrecho de los pacientes. La recogida de los fármacos en el centro de salud permite centralizar la entrega minimizando el riesgo de pérdidas de envíos que se darían en caso de no poder localizar a los usuarios en sus domicilios, lo cual no sólo mejoraría la eficiencia, sino que indirectamente reduciría el impacto medioambiental. Además, los profesionales que se encargan de la entrega en los centros ambulatorios podrían advertir rápidamente y con mayor comodidad al centro hospitalario que gestiona el circuito sobre la falta de recogida de los fármacos. De esta manera, se evitaría la devolución de los envíos al centro de origen que sí podrían aparecer en el reparto domiciliario. Y esto, como ya hemos dicho, disminuiría el riesgo de falta de acondicionamiento de los fármacos. Además, hay que añadir que la trazabilidad de las condiciones de transporte y conservación de los envíos son más sencillos en caso de desplazar todos los paquetes a un mismo destino, en lugar de distribuirlos en diferentes localizaciones. Este sistema de DYEIdistancia podría necesitar muy posiblemente un menor número de recursos materiales, personal, desplazamientos y tiempo de transporte que el circuito de envío de medicación a domicilio.

Un caso especial es el del uso de la red de oficinas de farmacia de forma similar a los centros de atención primaria. En este caso concreto, presentaría como ventaja una centralización de envío y recogida de los medicamentos

Maria del Pilar Briceño-Casado · Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real. Ctra. N-IV Km. 665, 11510 Puerto Real, Cádiz, España.
pilarbricenocasado@gmail.com

Tabla 1. Características de los circuitos de distribución de medicación hospitalaria.

Circuito	Desplazamiento del paciente	Presencia domiciliaria del paciente	Trazabilidad y acondicionamiento del medicamento	Número de transportes requerido	Recursos: Sistemas de comunicación y personal	Tiempo requerido	Colaboración público-privada
Domiciliario	-	+++	+	+++	++	+++	+
Atención primaria	+	-	+++	+	+	+	-
Oficina de farmacia	+	-	++	++	++	++	++
Híbrido	+/-	+/-	++	+++	+++	+++	+++

como el de los centros ambulatorios, lo cual reduciría el consumo de recursos con respecto al circuito domiciliario. Sin embargo, el incremento del número de oficinas de farmacia usadas como piezas angulares conllevaría un alineamiento mayor con el modelo de envío a los domicilios, asemejando las ventajas e inconvenientes de estos dos circuitos. Además, la colaboración de centros hospitalarios de la red pública con oficinas de farmacias se presentaría como un modelo público-privado. Como ya hemos comentado anteriormente, este tipo de cooperaciones requieren de un buen sistema de comunicaciones e infraestructuras para evitar un funcionamiento defectuoso de los mecanismos logísticos.

Por último, un circuito híbrido entre la distribución domiciliaria y a través de centros de atención primaria (y/o oficinas de farmacia) puede presentar ventajas e inconvenientes más similares a uno u otro sistema en función de la proporción de población usuaria de los envíos a domicilio y de centros de atención primaria. Este tipo de circuito que combina ambos modelos requiere de una mayor coordinación y organización de los recursos –aún más que los anteriores sistemas de distribución– para minimizar los errores de envío, así como para el mantenimiento del adecuado acondicionamiento de los fármacos. La colaboración con entidades privadas de transporte que faciliten la distribución de la medicación supone otro requisito casi imprescindible, debido a la amplitud de los destinos de envío. La Tabla 1 resume las características de los circuitos descritos anteriormente.

La garantía de la calidad de atención farmacéutica y DYEIdistancia debe ser una premisa esencial durante el desempeño de la telefarmacia[6]. Sólo de esta manera, no se producirá un empobrecimiento de la asistencia sanitaria con respecto a la atención presencial, lo cual desembocaría en una especie de "home delivery" similar al que se produce en el envío de otros productos que no requieren una monitorización tan estrecha como la de los fármacos hospitalarios. Considerando esto, la teleasistencia farmacéutica no sólo mejorará la comodidad de los tratamientos[7], sino que se conservarán la eficacia, seguridad y eficiencia de los mismos. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de seleccionar el sistema de envío es la preferencia de los pacientes. Algunos usuarios podrían señalar como prioritario al circuito de distribución de los medicamentos a través de los centros de atención primaria. Esto podría deberse a la posibilidad de elección de los pacientes del momento de recogida del envío en los centros de referencia (atención primaria u oficinas de farmacia), en lugar de ampliar la presencia domiciliaria para la recepción de los envíos. Esta preferencia podría estar influenciada por la movilidad de los pacientes o disponibilidad de familiares que puedan realizar la recogida de medicación. Es posible que usuarios con menor movilidad o ausencia de ayudas para recoger los envíos en los centros de atención primaria (u oficinas de farmacia) prefieran el envío domiciliario. Por ello, en virtud de los perfiles de los pacientes sea recomendable decantarse por un circuito u otro.

Los recursos incorporados al sistema de salud público durante la crisis sanitaria COVID-19 para realizar telefarmacia fueron esenciales para mejorar la accesibilidad a los medicamentos por parte de los pacientes más frágiles, que son aquellos con movilidad reducida y/o un considerable número de co-morbilidades[8]. Esta necesidad de la población no ha desaparecido con la retirada de las restricciones de desplazamiento ni el fin de la situación de emergencia. En España, el número de pacientes con dificultad de movilidad y co-morbilidades limitantes es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población[9]. Por ello, sería recomendable no reducir los recursos e infraestructuras usados en esta actividad que favorecen a una parte importante de la población. De hecho, no sólo es recomendable mantener la inversión realizada, sino que en aquellos casos en los que se depende de agentes externos privados –como cooperativas farmacéuticas– en los circuitos de envío a domicilio o híbridos, no debería descartarse la posibilidad de que las condiciones de colaboración cambien y se encarezcan en un futuro. Por ello, es imprescindible la apuesta por una inversión pública, sin preámbulos y que no entrañen un riesgo añadido de pérdida de los avances efectuados en los últimos años. Teniendo en cuenta todo lo anterior, podemos afirmar que sea cual sea el modelo de la telefarmacia, no debe perderse el objetivo principal: la garantía de la calidad de atención farmacéutica y DYEIdistancia asociada a la mejora de la accesibilidad al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doraiswamy S, Abraham A, Mamtani R, Cheema S. Use of telehealth during the COVID-19 pandemic: scoping review. J Med Internet Res. 2020 Dec 1;22(12):e24087. Doi: 10.2196/24087.
2. Domínguez P. Liquid hospitals: The hospitals of the future? [Internet]. Persei vivarium. 2021 [citado 30/03/2024]. Disponible en: https://perseivivarium.com/blog/liquid-hospitals-the-hospitals-of-the-future/
3. 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 Oct 30;46(7):115-122.
4. Sánchez-Villena AR, de La Fuente-Figuerola V. COVID-19: cuarentena, aislamiento, distanciamiento social y confinamiento, ¿son lo mismo? An Pediatr (Engl Ed). 2020 Jul;93(1):73-74. Doi: 10.1016/j.anpedi.2020.05.001.
5. Gathecha G, Ombiro O, Shelden K, Stake A, Murugami M, Mungai E, et al. Integrating digital solutions into national health data systems through public-private collaboration: An early experience of the SPICE platform in Kenya. Digit Health. 2023 Oct 3:9:20552076231203937. Doi: 10.1177/20552076231203937.
6. Sanmartín-Fenollera P, Mangues-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 Oct 30;46(7):92-105.
7. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges. Integr Pharm Res Pract. 2016 Oct 26:5:75-82. Doi: 10.2147/IPRP.S101685.
8. Peláez Bejarano A, Villar Santos P, Robustillo-Cortés MLA, Sánchez Gómez E, Santos Rubio MD. Implementation of a novel home delivery service during pandemic. Eur J Hosp Pharm. 2021 Nov;28(Suppl 2):e120-e123. Doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002500.
9. Serrano JP, Latorre JM, Gatz M. Spain: promoting the welfare of older adults in the context of population aging. Gerontologist. 2014 Oct;54(5):733-40. Doi: 10.1093/geront/gnu010.

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

La vida está llena de cambios de temperatura
y existen tratamientos para Hemofilia a prueba de cada uno de ellos.

2025 ©Novo Nordisk A/S. ES25ESP00005

novo nordisk®

Isquemia y necrosis escrotal asociada al uso de terlipresina en perfusión continua.

Suñer-Barriga H[1], Baixeras-Muñoz A[2], Plo-Seco I[1], Esteve-Pitarch E[1]
1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona, España.
2. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

Fecha de recepción: 27/03/2023 - Fecha de aceptación: 26/04/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400021

RESUMEN

El síndrome hepatorenal (SHR) se caracteriza por la presencia de una insuficiencia renal reversible que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica grave, especialmente cirrosis avanzada. El tratamiento médico consiste en la expansión de volumen con albúmina y el uso de vasoconstrictores, siendo la terlipresina el fármaco con mayor evidencia en el tratamiento del SHR-1. Sin embargo, la terlipresina puede tener efectos adversos graves cuando se administra en forma de bolos endovenosos por lo que la bibliografia recomienda la administración en perfusión continua (PC), que permite lograr la misma efectividad con una reducción de efectos adversos e iniciar el tratamiento a dosis menores. Se describe el caso de un paciente ingresado con diagnostico de SHR al que se le inicia una PC de terlipresina y que al cuarto día de tratamiento acaba presentado una hipoperfusión y necrosis escrotal distal asociada, una reacción adversa rara que requirió la suspensión del tratamiento vasoconstrictor y la notificación de la reacción adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Palabras clave: **terlipresina, perfusión continua, necrosis escrotal, reacción adversa a medicamentos, caso clínico.**

Scrotal ischemia and necrosis associated with the use of continuous infusion terlipressin.

SUMMARY:

Hepatorenal syndrome (HRS) is a reversible renal failure that occurs in patients with severe chronic liver disease, especially advanced cirrhosis. The medical treatment consists of volume expansion with albumin and the use of vasoconstrictors, being terlipressin the drug with the most evidence in the treatment of HRS-1. However, terlipressin can have serious adverse effects when administered as intravenous boluses, reason why the literature recommends administration in continuous infusion, which achieves the same effectiveness with a reduction in adverse effects and allows initiate the treatment at lower doses. We describe the case of a hospitalised patient with a diagnosis of HRS who was started on continuous terlipressin infusion and who on the fourth day of treatment developed distal scrotal hypoperfusion and necrosis, a rare adverse reaction that required discontinuation of vasoconstrictor treatment and Notification to the Spanish Pharmacovigilance System.

Keywords: **terlipressin, continuous perfusion, scrotal necrosis, drug-related side effects, case report.**

Helena Suñer Barriga · Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Joan XXIII. C/ Dr. Mallafrè Guasch, 4, 43005 Tarragona, España.
Mail: helesubar@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatorenal (SHR) es el fallo renal reversible de carácter funcional que se produce en contexto de una enfermedad hepática crónica grave, especialmente cirrosis avanzada[1]. Existen dos tipos de SHR: tipo 1, caracterizado por una reducción rápida de la función renal; y tipo 2, asociado a enfermedad renal crónica[2]. Ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes hospitalizados con cirrosis como consecuencia de la vasoconstricción renal generada para compensar la vasodilatación esplácnica inducida por la hipertensión portal (HP)[2].

El tratamiento médico consiste en la expansión de volumen con albúmina, para reducir el volumen sanguíneo circulante efectivo, y el uso de vasoconstrictores que actúan sobre el territorio esplácnico contrarrestando la vasodilatación[3].

El fármaco vasoconstrictor con mayor evidencia es la terlipresina, análogo de la vasopresina indicado en el tratamiento del SHR-1. Tiene efecto similar y requiere menos dosis que cualquiera de sus análogos (5-10%) contribuyendo así a una menor frecuencia de complicaciones isquémicas[4,5].

La terlipresina tiene receptores V1 situados en el músculo liso, vasos sanguíneos de la circulación esplácnica, renal, miometrial, urinaria, cutánea y en los adipocitos. Como consecuencia, se pueden producir efectos adversos graves resultado de su efecto a nivel de la circulación sistémica[6]. Tras una búsqueda bibliográfica en Pubmed (palabras clave: *terlipressin, necrosis, ischemic reactions)*, los más descritos son dolor de cabeza, hipertensión, dolor abdominal, palidez cutánea y bradicardia. También se han descrito complicaciones más raras como colitis isquémica, lesiones en la piel e infartos de miocardio[7].

La dosis habitual de terlipresina es 0,5-2 mg, según tolerancia, en bolos IV cada 4-6h[3]. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la perfusión continua (PC) permite lograr la misma efectividad con una reducción de efectos adversos e iniciar el tratamiento a dosis menores (2mg/día). Esto se explica por la farmacocinética de la terlipresina. La administración en bolos IV permite mantener una vasodilatación esplácnica de 3-4h post-dosis mientras que la PC la mantiene durante toda la administración, logrando alcanzar el rango terapéutico de dicho fármaco y evitando la administración rápida que, en muchos casos, viene asociada a reacciones adversas fatales[8]. A continuación, describimos un caso de hipoperfusión y necrosis escrotal distal asociada a la administración de terlipresina en PC.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 59 años, 90kg, ingresado en Digestivo por una segunda descompensación ascítico edematosa y disnea.

Tabla 1: Evolución analítica del paciente durante el episodio.

Parámetro	Llegada a URG	8h de su llegada a URG	Ingreso en digestivo	Inicio de terlipresina	24h post-inicio terlipresina	2º día: inicio de terlipresina	3º día: inicio de terlipresina	4º día: Aparición de RAM, STOP terlipresina
pH	7,3	7,39	7,39	7,36	7,34	7,33	7,41	7,38
Cr (mg/dL)	2,48 ↑	2,63 ↑	3,07 ↑	3,79 ↑	3,79 ↑	2,89 ↑	2,58 ↑	3,10 ↑
FG (mL/min)	27,4 ↓	25,5 ↓	21,1 ↓	16,4 ↓	16,4 ↓	22,7 ↓	26,1 ↓	20,9 ↓
Urea (mg/dL)	114 ↑	129 ↑	144,4 ↑	167 ↑	199 ↑	196 ↑	117 ↑	126 ↑
Na (mEq/L)	133	131	134 ↓	133	134	144	137	139
K (mEq/L)	4,9	4,8	5,2 ↑	4,5	4,9	4,3	3,3 ↓	2,6 ↓
ALT (U/L)	25	24	20	20	20	21	25	25
AST (U/L)	46 ↑	46 ↑	39 ↑	35 ↑	35 ↑	47 ↑	65 ↑	65 ↑
Bilirrubina total (mg/dL)	6,3 ↑	7,6 ↑	8,0 ↑	8,0 ↑	7,3 ↑	7,2 ↑	7,9 ↑	8,4 ↑
Albúmina	-	-	3,3 g/dL	-	-	-	-	-

Cr: creatinina; FG: filtrado glomerular (Crockcroft Gault); Na: sodio; K: potasio; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; URG: urgències; RAM: reacción adversa a medicamento.

Antecedentes médicos: HTA y DM2, dislipemia, cirrosis hepática mixta por enolismo y síndrome metabólico Child Pugh C diagnosticado en octubre 2021, coincidiendo con la primera descompensación ascítica. Sin antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva alta por HP ni insuficiencia renal aguda.

A su llegada a urgencias se encuentra consciente y orientado, con leve ictericia de piel y mucosas, edemas en extremidades inferiores, escroto y pene, no *flapping*.

Ante hallazgos analíticos encontrados (tabla 1), se retira antihipertensivo habitual (atenolol), AINEs y otros nefrotóxicos y se inicia tratamiento con albúmina 10g/8h IV y furosemida 20 mg IV.

Tras 24h de seguimiento, el paciente se mantiene oligoanúrico (250 mL/24h) por lo que se retira furosemida IV y se intensifica albúmina a 1g/kg IV (90g). Se cursan hemocultivos y urocultivo para screening infeccioso, resultando negativos. Ante empeoramiento del 20% de la función renal (tabla 1) y sospecha de SHR se solicita sedimento de orina e interconsulta a Nefrología. Se obtiene sedimento sin eritrocitos, 10-25 leucocitos/campo, presencia de cilindros hialinos abundantes, Na en orina 23 mEq/L y excreción fraccionada de Na 0,21%(<1%) compatible con trastorno prerrenal.

Se confirma SHR por lo que tras dos dosis de 90g IV de albúmina se inicia (día +3 de ingreso) terlipresina en PC a dosis mínimas (1 mg/kg/12h; diluido en 100 mL de SG5%; velocidad de administración 8,3 mL/h). Se ajusta, además, pauta de albúmina a 20g/12h.

A las 24h de iniciar dicho tratamiento presenta hemoptisis abundante y regular estado general (acidosis metabólica, taquipnea, hipoperfusión distal y, persistencia de edemas en miembros inferiores y escroto). Se decide traslado a la unidad de críticos (UCI) para monitorización, inicio de hemodiálisis venovenosa continua y optimización del tratamiento.

Tras las primeras horas en UCI se observa acidosis metabólica corregida, sin alteraciones iónicas en la analítica y creatinina en descenso (tabla 1, figura 1), por lo que se mantiene mismo tratamiento. Evoluciona favorablemente hasta el día +4 de inicio terlipresina momento en que el paciente presenta hematoma inguino-escrotal derecho con induración al tacto. Ante sospecha de reacción adversa a terlipresina, se suspende tratamiento. Tras valoración por Urología se diagnostica como hipoperfusión escrotal distal con presencia de escaras necróticas y exudado serohemático secundario probablemente a terlipresina.

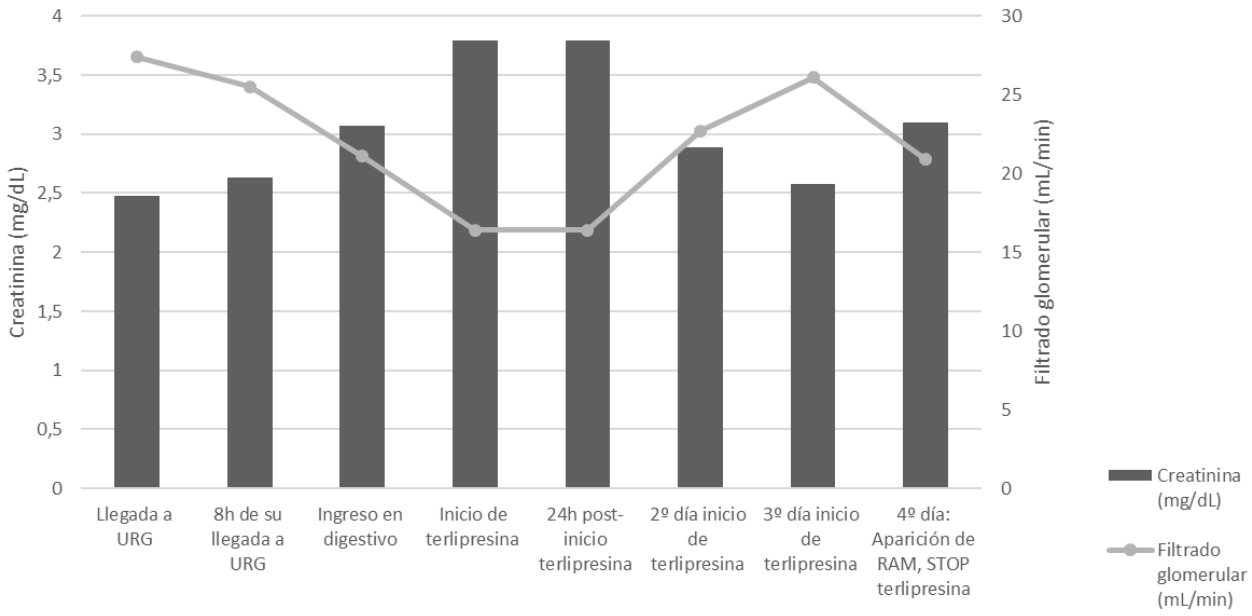
Finalmente, el paciente es trasladado a otro hospital para valoración de trasplante hepático. La reacción adversa se clasificó como probable tras aplicar el algoritmo de causalidad de Naranjo[9] y el caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

Describimos un caso de isquemia y necrosis escrotal asociado a la administración de terlipresina que, aunque raro, ya se había descrito en publicaciones previas[6,7]. En nuestro caso, dada la situación clínica del paciente, la oliguria, el edema con afectación escrotal y peneana y los antecedentes patológicos, se decidió en consenso entre farmacia-digestivo, iniciar terlipresina en PC para garantizar mayor seguridad del tratamiento. En semejanza con la bibliografía consultada, la aparición de la reacción adversa se dio en el 4º día de inicio de tratamiento. La mayoría de eventos isquémicos publicados son en administraciones de terlipresina en bolo IV y solamente dos casos reportados se relacionan con administraciones en PC[7].

Si bien no hemos encontrado publicaciones de hipoperfusión y necrosis escrotal asociada a PC, nuestro caso podría no ser el primero. La aparición de este

Figura 1: Evolución función renal del paciente durante el episodio



FG: filtrado glomerular (Crockcroft Gault); URG: urgencias; RAM: reacción adversa a medicamento.

evento con este tipo de administración y a dosis bajas nos hace pensar que en muchos casos su aparición es inevitable e independiente de la dosis y forma de administración. Por ello, la PC no está exenta de reacciones adversas y es imprescindible garantizar una correcta vigilancia durante la infusión del fármaco. De hecho, una reciente alerta de seguridad de la AEMPS contraindica su uso en insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica inicial ≥5,0 mg/dL) e insuficiencia hepática aguda debido al aumento de la mortalidad y del riesgo de acontecimientos adversos[10].

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

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath P. Hepatorenal syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2018; 4:23. DOI: 10.1038/s41572-018-0022-7
2. Best LMJ, Freeman S, Sutton AJ, Hawkins N, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(9). DOI: 10.1002/14651858.CD013103.
3. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(2):162-177.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
4. Moore K, Jamil K, Verleger K, Luo L, Kebede N, Heisen M, et al. Real-world treatment patterns and outcomes using terlipressin in 203 patients with the hepatorenal syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52(2):351–8. DOI: 10.1111/apt.15836
5. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. N Engl J Med. 2021;384(9):818–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2008290
6. Macedo SS, Cabral C, Novais A, Teixeira M, Knock A. Terlipressin-related Ischaemic Necrosis of the Skin: A Rare Complication. Eur J Case Reports Intern Med. 2019;6(11):1. DOI: 10.12890/2019_001247
7. Kulkarni A V., Kumar P, Rao NP, Reddy N. Terlipressin-induced ischaemic skin necrosis. BMJ Case Rep [Internet]. 2020 Jan 15;13(1):e233089. DOI: 10.1136/bcr-2019-233089
8. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Chiara A, Benetti G, et al. Terlipressin Given by Continuous Intravenous Infusion Versus Intravenous Boluses in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Randomized Controlled Study. HEPATOLOGY. 2016;63(3):983–92. DOI: 10.1002/hep.28396
9. C. A. Naranjo, U. Busto, E. M. Sellers, P. Sandor, I. Ruiz, E. A. Roberts, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
10. AEMPS. Terlipresina : nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorrenal tipo 1 para evitar riesgos graves [Internet]. AEMPS. Nota de seguridad; 2022. p. 1–4.

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

Levotiroxina intramuscular como tratamiento alternativo al hipotiroidismo refractario por malabsorcion oral: reporte de caso

Corazón Villanueva J[1], García Sacristán AA[1], Ávila Antón L[2], de Miguel Novoa P[2]
1. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid España.
2. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid España.

Fecha de recepción: 05/07/2023 - Fecha de aceptación: 09/08/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400022

RESUMEN

Levotiroxina sintética es el principal tratamiento para el hipotiroidismo. Sin embargo, existen situaciones donde a pesar de una dosis alta de LT4 oral el hipotiroidismo persiste y se denomina hipotiroidismo refractario. Para ello, nuevas vías de administración deben ser valoradas. Se presenta un caso de uso de levotiroxina intramuscular semanal para el manejo del hipotiroidismo refractario debido a malabsorción gastrointestinal. Después de más de seis meses de tratamiento la paciente ha mantenido un buen control clínico y función tiroidea normal, no precisando ingresos por este motivo. Por otro lado, la tolerancia a las administraciones fue buena, sin efectos adversos relacionados reportados. La administración de levotiroxina intramuscular se presenta como una posible alternativa, siendo necesario más estudios acerca del perfil farmacodinámico y farmacocinético que ayuden a definir un rango de pauta posológica segura y eficaz.

Palabras clave: **Levotiroxina, Intramuscular, Malabsorción, Hipotiroidismo refractario, caso clínico**

Intramuscular levothyroxine as an alternative treatment for refractory hypothyroidism caused by oral malabsorption: case report.

SUMMARY:

Synthetic levothyroxine is the main treatment for hypothyroidism. However, there are situations where despite a high dose of oral LT4, hypothyroidism persists and is called refractory hypothyroidism. For this, new routes of administration should be considered. We report a case of weekly intramuscular levothyroxine administration for the management of refractory hypothyroidism due to gastrointestinal malabsorption. After more than six months of treatment, the patient was clinically stable and maintained a good thyroid profile, not requiring hospitalization for this reason. On the other hand, tolerance to the administrations was good, with no related adverse effects reported. The administration of intramuscular levothyroxine is presented as a possible alternative, although further studies on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile are needed to help define a safe and effective dosing regimen.

Keywords: **Levothyroxine, Intramuscular, Malabsorption, refractory hypothyroidism, case report.**

INTRODUCCION

El hipotiroidismo es el déficit hormonal más frecuente en el mundo, afecta a un 4-8% de la población[1]. El tratamiento consiste en el aporte sustitutivo con levotiroxina (LT4) sintética que en la mayoría de las ocasiones consigue revertir la clínica y normalizar la función tiroidea. Sin embargo, existen situaciones donde no se alcanzan niveles hormonales adecuados a pesar de la administración de LT4 a altas dosis, es lo que se denomina hipotiroidismo refractario. En este supuesto es importante indagar la falta de adherencia al tratamiento, interacciones farmacológicas (especialmente resinas de intercambio iónico, antiácidos que contienen aluminio, fármacos que contienen hierro, cálcico, inhibidores de la bomba de protones…), interacciones dietéticas o determinadas patologías que

Javier Corazón Villanueva · Calle del Prof Martín Lagos, S/N, 28040 Madrid (España)
Javier.corazon@salud.madrid.org

causan malabsorción gastrointestinal (enfermedad celiaca, intolerancia lactosa, bypass gástrico. etc.). En caso de malabsorción se plantea la necesidad de utilizar nuevas vías de administración de LT4 como son la vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), rectal o subcutánea[2,3]. Se presenta un caso del uso de LT4 IM semanal para el manejo del hipotiroidismo refractario.

DESCRIPCION DEL CASO

Mujer de 69 años y 79 kg (IMC=31,2) en seguimiento por el Servicio de Endocrinología por hipotiroidismo primario severo tras tiroidectomía total con los siguientes antecedentes médicos/quirúrgicos: asma grave en tratamiento con broncodilatadores y corticoides, artritis reumatoide, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad mórbida intervenida quirúrgicamente en 1998 mediante gastroplastia vertical bandeada y que requiere de bypass gástrico en 2017 tras años de mala evolución con múltiples complicaciones y desnutrición crónica mantenida.

En junio de 2022, en el control analítico presenta: TSH > 200 mUI/L (N= 0,3-5,3 mUI/L) y T4 libre indetectable (N= 5,8-16,4 pg/mL). La paciente refería somnolencia, dificultad para la concentración, afonía, enlentecimiento del ritmo intestinal y aumento de perímetro de miembros inferiores sin fiebre, disnea ni dolor torácico. Refiere correcta adherencia al tratamiento con comprimidos de LT4 (100 mcg/día) y se descartaron posibles interacciones farmacológicas o dietéticas.

Ante el contexto clínico y sospecha de un componente de malabsorción, se decide ingreso hospitalario. Inicialmente se administra levotiroxina intravenosa con comprobación posterior de disminución de niveles de TSH, se intenta realizar una terapia secuencial a LT4 comprimidos de forma progresiva con mejoría parcial, presentando no obstante síntomas iniciales de hipotiroidismo (somnolencia, estreñimiento, edema en cara...). Se decide iniciar tratamiento con LT4 liquida, con evidencia de mejor absorción intestinal, pero requiriendo también administraciones intravenosas de levotiroxina para normalizar valores. Tras estabilización se decide el alta en agosto de 2022 con seguimiento estrecho.

Quince días tras el alta se constata nuevamente elevación de la TSH (151,3 mUI/L) y marcado descenso de la T4 libre (< 2,5 pg/mL) y T3 (2,05 pg/mL). Se decide nuevo ingreso donde se le realiza test de absorción con resultados no concluyentes y estudio esofagogastroduodenal y panendoscopia donde se observa una anastomosis esófago-yeyunal normal y probable esófago de Barrett C0M2. Se reintenta de nuevo tratamiento oral y pese aumentar progresivamente las dosis de LT4 hasta 300 mcg/día, no se logra un buen control hormonal.

Tras consulta al servicio de farmacia se estudia la posibilidad de administrar levotiroxina intramuscular, realizamos una revisión de la bibliografía disponible y proponemos una administración previa dilución con 5ml de suero fisiológico 0.9% advirtiendo de la posible liberación errática y control exhaustivo de posibles reacciones adversas. Se administran 300mcg/semana con buena respuesta y sin incidencias, manteniendo TSH, T4 y T3 en rango de normalidad al alta. Actualmente, la paciente continúa acudiendo de forma ambulatoria al hospital de día a administrarse LT4 IM 400mcg semanal, manteniendo buen control clínico y función tiroidea normal, no precisando más ingresos por este motivo. Por otro lado, la tolerancia a las administraciones continúa siendo buena, sin efectos adversos relacionados reseñables tras seis meses de tratamiento IM.

En la figura 1 y 2 se recoge los valores de TSH y LT4 desde primer ingreso hasta la actualidad con el tratamiento intramuscular.

Figura 1.Variación niveles de TSH.

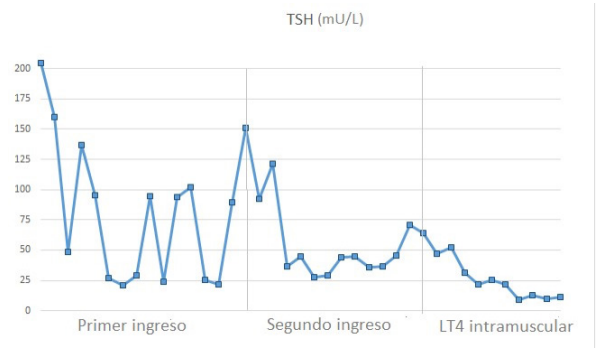


Figura 2.Variación niveles T4

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo refractario causado por malabsorción representa un desafío. Se han realizado diversos estudios sobre la interferencia de la cirugía bariátrica en la absorción de LT4[2,3]. En nuestro caso, al haber sufrido la paciente una cirugía bariátrica se intentó corregir con una formulación líquida de LT4 que no requiere de un pH gástrico ácido para su disolución, pero no fue totalmente efectiva.

Ante la refractariedad al tratamiento por vía oral, se optó por la vía IM como alternativa a la IV. El uso de la LT4 por vía IM no ha sido aprobada en ficha técnica y no existen guías sobre su uso, tan solo evidencia limitada de casos clínicos por incumplimiento del tratamiento (pseudomalabsorción) o malabsorción intestinal[5-9]. Su empleo en todos estos reportes es mayoritariamente semanal con ajuste progresivo de la dosis hasta conseguir una mejoría clínica y eutiroidismo en un periodo de tiempo variable que puede alcanzar hasta el año y donde no se han descrito efectos adversos de relevancia.

La administración de levotiroxina intramuscular se presenta como una posible alternativa, siendo necesario más estudios acerca del perfil farmacodinámico y farmacocinético que ayuden a definir un rango de pauta posológica segura y eficaz.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interes

BIBLIOGRAFÍA

1. Santos Palacios S, Llavero Valero M, Brugos-Larumbe A, Díez JJ, Guillén-Grima F, Galofré JC. Prevalence of thyroid dysfunction in a Large Southern European Population. Analysis of modulatory factors. The APNA study. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89:367-375. DOI: 10.1111/cen.13764
2. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. Endocr Rev. 2019; 1;40:118-136. DOI: 10.1210/er.2018-00168
3. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020; 27:318-322. DOI: 10.1097/MED.0000000000000558
4. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC 3rd, Bernet V, Castro MR. The Levothyroxine Absorption Test: A Four-Year Experience (2015-2018) at The Mayo Clinic. Thyroid. 2019; 29:1734-1742. DOI: 10.1089/thy.2019.0256
5. Mikhail, N. (2020). Levothyroxine intramuscular administration-Case report and review of literature. Clin. Res. Trials, 2020; 6:2-3 DOI: 10.15761/CRT.1000291
6. Laycock K, Beale C, Peters C, Anderson J. Intramuscular levothyroxine: a solution to a mental health related thyroid crisis. BMJ Case Rep. 2019; 20;12: e228147. DOI: 10.1136/bcr-2018-228147
7. Garayalde Gamboa MLÁ, Saban M, Curriá MI. Treatment with Intramuscular Levothyroxine in Refractory Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2019; 8:319-323. DOI: 10.1159/000503324
8. Peynirci H, Taskiran B, Erturk E, Sisman P, Ersoy C. Is Parenteral Levothyroxine Therapy Safe in Intractable Hypothyroidism? J Natl Med Assoc. 2018; 110:245-249. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.05.007
9. Alba P, Mitre N, Feldt M. More than one way to skin a thyroid. Managing pediatric hypothyroidism with weekly intramuscular levothyroxine. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;1;29:745-8. DOI: 10.1515/jpem-2015-0382

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

Farmacovigilancia intensiva. Sospecha de fallo terapéutico en pacientes bajo anestesia neuroaxial. Serie de casos.

Huerta-Olvera SG[1], Rivas-Toro K[1], Alejandre-Villaseñor KJ[1], Cruz-Aviña BE[1], Sifuentes-Franco S[2]

1. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida. Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Ocotlán, Jalisco. México.
2. Departamento de Ciencias de la Salud. Centro Universitario de Los Valles. Universidad de Guadalajara. Ameca, Jalisco. México.

Fecha de recepción: 01/08/2023 - Fecha de aceptación: 30/08/2023

DOI: http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400023

RESUMEN

Introducción: La Farmacovigilancia Intensiva (FI) permite además de detectar sospechas de reacciones adversas a medicamentos, errores de medicación, eventos por vacunas y sospechas de fallo terapéutico (SFT). Una de las herramientas para evaluar este último es el algoritmo de Vaca (AV) y col.

Objetivo: Describir la causalidad de SFT utilizando el AV en pacientes bajo anestesia neuroaxial. Material y métodos. Serie de casos. Evaluación de la SFT por el AV en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial para cualquier procedimiento quirúrgico durante el periodo 15 de junio al 10 de diciembre de 2017.

Resultados: El 83% de los casos corresponden a la categoría 1 (Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento) y 17% a la categoría 2 (Notificación posiblemente inducida). La prevalencia de SFT fue del 0.72. El 67% de las SFT se le atribuye a la bupivacaína pesada y el 33% a lidocaína/epinefrina.

Conclusiones: Con el uso del AV se detectó que el 83% de las SFT fue por el uso inadecuado del medicamento. Es necesario realizar farmacovigilancia intensiva y activa en el área de anestesiología para mejorar la calidad de atención en los pacientes y promover el uso racional de los medicamentos.

Palabras clave: **farmacovigilancia, anestesia, monitoreo de medicamentos, concientización anestésica**

Intensive Pharmacovigilance. Suspected therapeutic failure in patients under neuroaxial anesthesia. A case series

SUMMARY

Introduction: Intensive Pharmacovigilance (IF) also allows the detection of suspected adverse drug reactions, medication errors, vaccine events and suspected therapeutic failure (STF). One of the tools to evaluate the latter is the Algorithm of Vaca (AV) et al. Aim. Describe the causality of STF using AV in patients under neuraxial anesthesia. Material and methods: Number of cases. Evaluation of the SFT by the AV in patients submitted to neuraxial anesthesia for any surgical procedure during the period from June 15 to December 10, 2017.

Results: 83% of the cases correspond to category 1 (Possibly associated with inappropriate use of the drug) and 17% to category 2 (Possibly induced notification). The prevalence of STF was 0.72. 67% of STFs are attributed to heavy bupivacaine and 33% to lidocaine/epinephrine.

Conclusions: With the use of AV, it was detected that 83% of the STFs were due to the inappropriate use of the medication. It is necessary to carry out intensive and active pharmacovigilance in the area of anesthesiology to improve the quality of care for patients and promote the rational use of drugs.

Keywords: **pharmacovigilance, anesthetics, drug monitoring, anesthesia awareness**

Selene G. Huerta-Olvera · Carrera de LQFB. Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida. Centro Universitario de la Ciénega. Av. Universidad 1115, Col. Linda Vista; Ocotlán, Jalisco 47810, México.

selene.huerta@academicos.udg.mx.

INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia intensiva (FVI) mejora la seguridad del paciente, a través de la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y vacunas, errores de medicación (EM) y sospecha de fallo terapéutico (SFT).[1] El algoritmo de Vaca (AV) y cols., fue diseñado para evaluar la causalidad de la SFT.[2] Algunos autores han reportado SFT a antiepilépticos, antihipertensivos y anestésicos.[2, 3, 4]

En el área de anestesiología puede ocurrir SFT debido a la polimedicación para inducir la anestesia, por interacciones medicamentosas, resistencia terapéutica preexistente, calidad del medicamento, etc.[5] Objetivo: Realizar un estudio de farmacovigilancia intensiva (FVI) para detectar SFT con anestésicos en un hospital de segundo y tercer nivel de atención en México.

Se encontraron 6 SFT en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial. *Tabla 1*

El periodo de estudio fue de junio a diciembre de 2017. La bupivacaina pesada (BP), estuvo presente como medicamento sospechoso en 4 de los 6 casos. Conforme al algoritmo empleado, 5 de casos fueron categoría 1 (Posiblemente asociado uso inadecuado del medicamento) y 1 con categoría 2 (Notificación posiblemente inducida). La evalución de la causalidad (EC) se reporta en puntos, conforme a la escala del algoritmo. *Tabla 2*

- **Caso 1.** Femenino 20 años, estatura 1.55m, peso 74 kg, diagnóstico: embarazo de 38.6 SDG (semanas de gestación), cesárea urgente, bloqueo subaracnoideo (BSA) con BP sin bloqueo motor ni sensitivo, niega cirugías previas. EC: 1.

Tabla I : Descripción y características de los pacientes con reporte de sospecha de fallo terapéutico.

No. de paciente/ factores	1	2	3	4	5	6
Medicamento sospechoso	Bupivacaína	Lido/Epi	Lido/Epi	Bupivacaína Glucosa	Bupivacaína Glucosa	Bupivacaína Glucosa
Tipo de bloqueo	Subaracnoideo	Peridural	Peridural	Subaracnoideo	Subaracnoideo	Subaracnoideo
Farmacoterapia concomitante	Fentanil Paracetamol Dexquetoprofeno	Oxitocina Paracetamol Dexquetoprofeno Efedrina	Fentanil Oxitocina Efedrina Paracetamol Dexquetoprofeno	Fentanil Midazolam Paracetamol Dexquetoprofeno	Fentanil Midazolam Paracetamol Dexquetoprofeno	Fentanil Midazolam Paracetamol Dexquetoprofeno
Diagnóstico	Embarazo (38.6 Semanas)	Embarazo (38 Semanas)	Embarazo (39 Semanas) Preeclampsia	Menisectomía	Tumor de células gigantes en rodilla izquierda	Absceso testicular
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad (años)	20	20	26	50	22	70
Peso (kg)	74	57	72	76	69	77
Estatura (m)	1.55	1.53	155 cm	1.53	165	167
Índice de masa corporal	30.8	24.35	29.97	32.47	25.34	27.61
Alergias	No	No	No	No	No	No
Alteración de la función Hepática o Renal	Normal	No	No	No	No	No
Obesidad	Sí	No	No	Sí	No	No
Desnutrición	No	No	No	No	No	No
Deshidratación	No	No	No	No	No	No
Edema	No	No	No	No	No	No
spitalQuemaduras	No	No	No	No	No	No
Cirugía de resección gástrica y/o duodenal	No	No	No	No	No	No
Alteraciones yo enfermedad gastrointestinal	No	No	No	No	No	No
Embarazo	Sí	SÍ	Sí	No	No	No
Condición que altere ADME	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Otros	NA	Toxicomanías	NA	NA	NA	NA

NA: No aplica

- **Caso 2.** Femenino 20 años, estatura 1.53m, peso 57 kg, diagnóstico: embarazo 38 SDG, cesárea programada, 2 cesáreas previas, bloqueo epidural (BPD) lidocaína/epinefrina procedente de diferentes frascos, mismo lote, sin bloqueo motor. EC: 1.
- **Caso 3.** Femenino 26 años, estatura 1.55m, peso 72 kg, diagnóstico: embarazo de 39.4 SDG y preeclamsia, cesárea urgente, 1 cesárea previa. BPD con lidocaína/epinefrina sin bloqueo motor ni sensitivo, presenta hipotensión, náuseas e intranquilidad. EC: 1.
- **Caso 4.** Femenino 50 años, estatura 1.53m, peso 76 kg, diagnóstico: lesión de menisco programada para menisectomía, niega alergias y cirugías previas. BSA con BP sin bloqueo motor ni sensitivo, se repite la técnica. EC: 1.
- **Caso 5.** Femenino 22 años, estatura 1.65m, peso79 kg, diagnóstico: tumor de células gigantes de rodilla izquierda, antecedente: biopsia de tibia, alergias negadas, programado para resección tumor, BSA con BP sin bloqueo motor ni sensitivo. EC: 2.
- **Caso 6.** Masculino 70 años, estatura 1.67m, peso 77 kg, diagnóstico: absceso testicular, alergias negadas, antecedente: colecistectomía, BSA con BP sin bloqueo motor ni sensitivo, repite la técnica con BP de diferente lote. EC: 1.

Pese al poco tiempo del estudio realizado de FI, encontramos de manera preocupante 6 casos de SFT con BP o lidocaína. Lo más relevante fue que el 50% de estos pacientes fueron obstétricas y que puede conllevar a una alteración en el bienestar materno-fetal.

Punchuklang W *et al.* en un estudio de casos y controles de pacientes obstétricas sometidas a cesárea, reportó anestesia espinal fallida (sin bloqueo motor), requiriendo anestesia general (AG), observando una incidencia del 0.1%, relacionado a un IMC ≤ 29.5 kg/m^2[6]

Henao y cols., en un estudio descriptivo, reportaron 455 casos de SFT, asociadas a losartán (11.6%), bupivacaína (6.4%), (5.1%) y warfarina (4.8%).[2]

López J.J, encontraron SFT en 21 de 22 pacientes tratados con cefepima y 14 de los 22 tratados con meropenem.[7], así como Ruiz y cols., reportando SFT en 18 de 697 casos, con antiepilépticos y antihipertensivos. Diez de estos casos por el uso inadecuado del medicamento, 4 no hubo suficiente información para el análisis, 2 epilepsia farmacorresistente y 2 inducidos por competencia del mercado.[4]

Bravo y cols., en estudio observacional en pacientes bajo bloqueo de ramo medial lumbar bilateral por dolor lumbar crónico, encontró SFT en el 54.7% de los casos, asociados con la edad, antecedente de intervencionismo, tiempo evolución del dolor y sobrepeso.[5]

Álvarez y Jiménez[8], evaluaron la SFT con el uso de bupivacaína. Observaron que no existen estudios de alta calidad que determinen de manera concluyente las SFT pero describen una probable técnica incorrecta o

Tabla 2: Evaluación de la sospecha de fallo terapéutico por el Algoritmo de Vaca y col.

Factores	Preguntas / número de paciente	1	2	3	4	5	6
1. Farmacocinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja?	No	No	No	No	No	No
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética?[2].	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Si
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada?	No	No	No	No	No	No
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada?	No	No	No	No	No	No
	5. ¿El medicamento requiere de un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente?	No	No	No	No	No	No
4.Interacciones	6. ¿Existen potenciales interacciones?	No	No	No	No	No	No
5. Competencia comercial	7. ¿La tonificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?	Sí	No	No	Sí	Sí	Si
6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?	No	No	No	No	No	No
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?	No	No	No	No	No	No
7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos	10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8 .Información insuficiente		NA	NA	NA	NA	NA	NA
Categoría de causalidad		1	1	1	1	2	1

NA: No aplica

administración de dosis inferiores a las necesarias.[8] Otros autores han descrito la falta de habilidad del anestesiólogo, error en la selección del medicamento, dosis y/o vía de administración, variaciones anatómicas del paciente, espacio intervertebral donde se realiza la inyección, posición del paciente, etc. como factores involucrados.[7].

Este estudio se clasifica como un estudio de FVI, dado que seguimos a un grupo de pacientes y medicamentos dados (área de anestesiología), la cual, a través del farmacéutico clínico permite detectar de manera oportuna las reacciones adversas a medicamentos, SFT, errores de medicación y otros eventos con la finalidad de mejorar la seguridad del paciente.

Se requiere un mayor número de estudios en este ámbito, con el objetivo de considerar mejoras a nivel clínico o incluso regulatorio y de producción de medicamentos.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación del Hospital sede. Por ser información sensible, se asumió con la Institución no revelar el nombre de éste y por protección de datos de los pacientes solo se muestran como casos del 1 al 6.

Dado que se trata de un estudio de farmacovigilancia intensiva donde al momento de la recolección de datos también recibimos notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, las cuales no se incluyen en este estudio, es importante mencionar que los casos de SRAMs presentado, se notificaron al Hospital sede con sus respectivos reportes cumplimentados y los mismos de enviaron al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Agradecimientos: A la Institución sede por las facilidades otorgadas, así como al personal del área de anestesiología. A la Dra. Eva Olivas y al Dr. Alejandro Villarroel, reconocidos médicos anestesiólogos por las asesorías brindadas durante el desarrollo del proyecto y apoyo en la evaluación de los casos.

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

Financiamiento: Parte de este proyecto, fue apoyado por el programa de FIT-Fomento a la investigación temprana 2018 de Cuciénega. El resto de los recursos fueron otorgados por el autor de la correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. (19 de septiembre de 2017).
2. Henao, Y., Parrado,I., Ospina, M., y Botero, P. L. Descripción de las Categorías de Causalidad de posibles fallos terapéuticos reportados al programa de Farmacovigilancia de AUDIFARMA S.A.. Pharmaceutical Care, 2016; 18(2). Disponible http://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/310
3. López, J.J.,Cortázar Y., Acosta A., Vargas C.M., y Rossi F. Estudio de utilización de dos antibióticos genéricos en un hospital de tercer nivel en Bogotá. Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud, 2018; 38(3), 30. Disponible en: https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3831
4. Ruiz-Garzon, JA, Rojas-Velandia, CA, & Calderon-Ospina, CA. Fracasos farmacoterapéuticos como causa de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital Universitario. Revista de investigación en la práctica farmacéutica, 2019; 8 (3), 168–172. Disponible en 2: https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_18_69
5. Bravo Peña, ME, Arias Botero, JH, Buriticá Franco, J, Salazar Galeano, C, & Yépes Ríos, AF. Fallo terapéutico del bloqueo de ramo medial lumbar y su relación con la obesidad. Estudio de cohorte retrospectivo. Revista de la Sociedad Española del Dolor, 2020; 27(5), 298-305. Disponible en: https://dx.doi.org/10.20986/resed.2020.3829/2020
6. Punchuklang W, Nivatpumin P, Jintadawong T. Total failure of spinal anesthesia for cesarean delivery, associated factors, and outcomes: A retrospective case-control study. Medicine (Baltimore). 2022; 101(27):e29813.
7. Vaca González CP, Martínez RP, López Gutiérrez JJ, Sánchez Pedraza R, Figueras A. Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(2):199-206. doi: 10.1002/pds.3355.
8. Álvarez Ferrer, J., y Jiménez Orjuela, G. Evaluación de señales en farmacovigilancia: bupivacaina y fallo terapéutico. 2018.

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

F2326 - Junio 2024

Biosimilares Fresenius Kabi

Living beyond disease

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

FRESENIUS KABI