

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 35 N°6 (Noviembre - Diciembre) 2025

ISSN 1131-9429

Editorial

¿Quo vadis Declaración de Helsinki?

Ibáñez Collado C. 537

Artículos originales

Persistencia y adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Pinilla Rello A., Navarr o Aznarez H., Abad Bañuelos B., Aguiló Lafarga I., Herr anz Bayo E. 541

Pérdida de peso y mejora de comorbilidades tras cirugía bariátrica: un estudio retrospectivo en pacientes hospitalarios.

Centeno López I., Montero Hernández M., Granados Vera M.V., Montesinos Ortí S., Pérez Benajas M.A., Ventura Cerdá J.M. 552

Impacto del Índice de Masa Corporal en la Eficacia Viroológica de Cabotegravir y Rilpivirina en Pacientes con VIH: Estudio Comparativo.

Salas Pérez J.M., Ruíz Fuentes S., Caparr ós Romero M.S., Fuentes Ibañez M.B., Muñoz Zorri lla M.J., Galán Retamal M.C. 559

Dinámica de dispensación en España de ribociclib (Kisqali®) para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-

Borrás Blasco J., Jiménez Morales A., Rodríguez Barrios J.M. 564

Evaluación de la Implementación de un Programa de Monitorización Farmacocinética de Voriconazol en Pacientes Hematológicos.

Torrano Belmonte P., Manresa Ramón N., Nájera Pérez M. D., Fructuoso González L. 573

Artículos Especiales

Competencias digitales clave en Inteligencia Artificial Generativa: Alfabetizarnos hoy para liderar la sanidad del mañana.

Montero Delgado J.A., González Pérez Y., Monte Boquet E., Fernández Picó G. 582

Revisión

Una revisión sobre monitorización terapéutica de risankizumab en enfermedad de Crohn: ¿Tenemos evidencia de correlación entre exposición y respuesta?

Peña Ogáyar A., García B. del Rosario, Ramos López L., Betancor García I., Nazco Casariego G. J., Gutiérrez Nicolás F. 593

Perfil de seguridad de Siponimod y manejo clínico de los eventos adversos derivados.

Grandío Leivas L., Cachafeiro A.I., Otero Logilde A. 600

Casos clínicos

Hipertiroidismo secundario a amiodarona y agranulocitosis colateral a metimazol: a propósito de un caso.

Salvador Llana I. Sánchez Pascual B., López Hernández E., Pérez Encinas M. 609

Ribociclib-induced vitiligolike lesions: a case report and therapeutic considerations.

Peláez Bejarano A., Espejo Gutiérrez M.E. 614

Desafíos en la terapia de la calcifilaxia: la importancia del fármaco hospitalario en la gestión de tratamientos especializados.

González Bartolomé J., Fernández Lisón L. C. 619

Cartas al Director

Desafíos y avances en la estimación de la carga anticolinérgica en pacientes mayores durante la última década.

Díaz Acedo, R., Villalba Moreno Ángela M., Sánch ez Fidalgo S. 625

Dispensación y entrega informada: selección de la mejor estrategia basada en patient journey.

Castaño Amores C., Nieto Gómez P. 629

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



Director**Raúl Ferrando Piqueres, PhD, PharmD.**Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)
director@revistadelaoafil.org**Director Honorario****Enrique Soler Company, PhD, PharmD.**

Valencia (España)

Comité Editorial

José María Alonso Herreros
Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
Aldo Álvarez-Risco
Carrera de Negocios Internacionales
Facultad de Ciencias Empresariales y Económicas. Universidad de Lima (Perú)
Francisco José Araujo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)
Aida Batista
Centro Hospitalar do Médio Ave. EPE (Portugal)
Mario Borjes Rosa
Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. ISMP Brasil (Brasil)
Patricia de Carvalho Mastroianni
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP.
Araraquara/SP (Brasil)
Raymundo Escutia Gutiérrez
Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco.
Universidad de Guadalajara (México)
Anxo Fernández Ferreiro
Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela (España)
Diana González Bermejo
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)
Fernando Gutiérrez Nicolás
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
Santa Cruz de Tenerife (España)
Selene Guadalupe Huerta Olvera
Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)
Leire Leache Alegria
Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona (España)
Irene Mangues Bafalluy
Hospital Arnau de Vilanova. Lleida (España)
José Luis Marco Garbayo
Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)
Jean Mesa Quintero
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias.
Universidad de 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 RedacciónSantiago Montesinos Ortí
redaccion@revistadelaoafil.org**Comité de Redacción**

Teresa García Martínez
Sergio García Muñoz
Mónica Montero Hernández
Juan Carlos Pérez Pons
Eva Legido Perdices

Comité Asesor Científico

Miguel Ángel Calleja Hernández
Xochitl Cortez-González
Carlos Crespo Diz
Ismael Escobar Rodríguez
José López Guzmán
Manuel Machuca González
Mariano Madurga Sanz
Eduardo L. Mariño Hernández
Javier Merino Alonso
Mari Carmen Montaner Abasolo
Andrés Navarro Ruiz
José Luis Poveda Andrés

Director De ComunicaciónÍñigo Soler Montaner
comunicacion@revistadelaoafil.org**Envío de originales**

publicacion@revistadelaoafil.org

Normas de publicación

www.ilaphar.org/normas/
Redacción y Edición

**Company Valor**
Comunicaciones S.L.

Company Valor Comunicaciones S.L.
C/ Antonio Sacramento,17
46013 Valencia (España)
contacto@companyvalor.com

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 Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteitsbibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES, IBECS, MIAR.

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). Organización dedicada a la comunicación e intercambio de contenidos relacionados con la farmacia entre Latinoamérica, España y Portugal.

La **misión** de ILAPHAR/Revista de la OFIL es generar unos contenidos de calidad que contribuyan a incentivar la investigación, la publicación de resultados y la difusión de conocimiento en el campo de la farmacia asistencial. Trabajamos por un acceso a la información fácil e

inmediata para que el conocimiento nunca deje de progresar. Porque sabemos que cada avance científico es un avance para la sociedad, para los pacientes y en definitiva para las personas.

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

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

OFIL

Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos

Presidente

Andrés Navarro Ruiz

Vicepresidenta

Carolina Romañuk

Secretaria

María Guadalupe Juárez 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: M^a 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 N°6 (November - December) 2025

ISSN 1131-9429

Editorial

Quo vadis Declaration of Helsinki?

Ibáñez Collado C. 537

Originals

Persistence and adherence to treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Pinilla Rello A., Navarr o Aznarez H., Abad Bañuelos B., Aguiló Lafarga I., Herr anz Bayo E...... 541

Weight loss and improvement of comorbidities after bariatric surgery: a retrospective study in hospitalized patients.

Centeno López I., Montero Hernández M., Granados Vera M.V., Montesinos Ortí S., Pérez Benajas M.A., Ventura Cerdá J.M...... 552

Impact of Body Mass Index on the Virological Efficacy of Cabotegravir and Rilpivirine in Patients with HIV: A Comparative Study.

Salas Pérez J.M., Ruíz Fuentes S., Caparr ós Romero M.S., Fuentes Ibañez M.B., Muñoz Zorri lla M.J., Galán Retamal M.C. 559

To analyze the dispensing dynamics of ribociclib in Spain for locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) HR+/HER2- and to determine the average daily dose received by patients in clinical practice.

Borrás Blasco J., Jiménez Morales A., Rodríguez Barrios J.M...... 564

Evaluation of the Implementation of a Voriconazole Pharmacokinetic Monitoring programme in Hematological Patients.

Torrano Belmonte P., Manresa Ramón N., Nájera Pérez M. D., Fructuoso González L. 573

Special article

Key Digital Competencies in Generative Artificial Intelligence: Gaining Literacy Today to Lead Healthcare Tomorrow.

Montero Delgado J.A., González Pérez Y., Monte Boquet E., Fernández Picó G. 582

Revision

A Review of the therapeutic drug monitoring of risankizumab in Crohn's disease: Is there evidence of an exposure-response correlation?

Peña Ogáyar A., García B. del Rosario, Ramos López L., Betancor García I., Nazco Casariego G. J., Gutiérrez Nicolás F. 593

Safety profile of siponimod and clinical management of the derived adverse events.

Grandío Leivas L., Cachafeiro A.I., Otero Logilde A. 600

Clinical cases

Hyperthyroidism secondary to amiodarone and collateral agranulocytosis to methimazole: a case report.

Salvador Llana I. Sánchez Pascual B., López Hernández E., Pérez Encinas M. 609

Ribociclib-induced vitiligo-like lesions: a case report and therapeutic considerations.

Peláez Bejarano A., Espejo Gutierrez M.E. 614

Challenges in the treatment of calciphylaxis: the importance of the hospital pharmacist in the management of specialized treatments.

González Bartolomé J., Fernández Lisón L. C. 619

Letters to the editor

Challenges and Advances in Estimating Anticholinergic Load in Older Patients Over the Last Decade.

Díaz Acedo, R., Villalba Moreno Ángela M., Sánch ez Fidalgo S. 625

Dispensing and informed delivery: selecting the best Patient journey-based strategy.

Castaño Amores C., Nieto Gómez P. 629



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

¿Quo vadis Declaración de Helsinki?

IBÁÑEZ COLLADO C.

Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia- ICO L'Hospitalet.

Grupo ETHOS de Bioética y Ética Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Fecha de recepción: 09/10/2025 Fecha de aceptación: 10/10/2025

Quo vadis Declaration of Helsinki?

Para que una investigación sea considerada de excelencia, debe definirse adecuadamente su justificación, su propósito y su metodología y debe regirse por unos principios éticos y unos valores y virtudes. Todo profesional sanitario que se dedique a la investigación debe formularse y debe poder responder a las siguientes preguntas: ¿por qué investigo?, ¿para qué investigo o qué pretendo conseguir? y ¿cómo realizo mi investigación?

El Código de Nuremberg supuso en 1947 un punto de inflexión en la historia de la investigación con personas, debido a las atrocidades cometidas en investigación durante la Segunda Guerra Mundial.¹ Se trata del primer código internacional de ética médica en investigación para la investigación médica con seres humanos, que exige primordialmente que los participantes otorguen su aceptación libre y voluntaria y que sean protegidos por ello, y exige también el beneficio social de la investigación. En 1964, la Asociación Médica Mundial adoptó estos principios en lo que se conoce como Declaración de Helsinki y que hoy en día siguen guiando las normas de investigación con ética.² Estos principios se han ido revisando a lo largo de estos años para adaptarse a los nuevos retos y desafíos en el campo de la investigación, a menudo por delante de la tan necesaria reflexión con mirada ética, y en la última versión se incluyen 37 principios que pueden consultarse aquí.³

Actualmente se reconoce que la aplicación de estos principios éticos no es exclusiva de los médicos, sino que debe dirigir la actuación de todos los profesionales que están involucrados en la investigación, y por tanto se promueve el compromiso y la integridad de todos ellos.

A lo largo de estos años se ha sustituido el término inicialmente utilizado de “sujeto” por el de “participante humano”, en aras de incrementar el respeto hacia las personas que voluntariamente se prestan a ser incluidas en una investigación médica.

También se ha avanzado incluyendo un principio relacionado con la ética animal, como es la necesidad de garantizar el respeto hacia los animales utilizados en la investigación, y a la ecoética o ética ambiental, que trata de reconocer y evitar, o por lo pronto minimizar, el impacto que la investigación médica puede tener a nivel de sostenibilidad medioambiental. La reciente inclusión de estos aspectos en la Declaración de Helsinki es un motivo de celebración, ya que es un reflejo de cómo avanza la ética de la responsabilidad en nuestra sociedad. Sin embargo, seguramente es necesario profundizar y desarrollar más estos aspectos en futuras revisiones, y permitir así reflexionar sobre las consecuencias y el impacto que la investigación médica ejerce.

La razón de ser de la Declaración de Helsinki fue garantizar los principios de autonomía, beneficencia y justicia, que siguen hoy tan vigentes. Para ello se recoge la necesidad de tener un protocolo de investigación que sea evaluado por un comité ético de investigación. Estos requisitos están muy presentes cuando se trata de un ensayo clínico con intervención, ¿pero actúan los profesionales sanitarios de la misma manera cuando se plantea un estudio retrospectivo o de recogida de datos en vida real, de medición y evaluación de niveles plasmáticos, en estudios cualitativos, etc.? En caso de que no sea así, deberíamos reflexionar sobre los motivos que nos llevan a obviar el redactado de un protocolo de investigación para la posterior evaluación de un comité de ética: ¿desconocimiento, falta de formación, esfuerzo añadido, otros? En todas estas áreas se debe exigir un rigor y una metodología que se plasmen en un protocolo de investigación como tal.

El principio de autonomía incluye los conceptos de voluntariedad, información y comprensión suficiente, y se materializa con la firma del consentimiento informado del paciente previo a la inclusión en el estudio, aun-

que se definen límites y excepciones a este, que son también regulados a nivel legal.⁴ Esto aplica no solo a la investigación clínica, sino también a la investigación con material humano y con datos de pacientes, y se pone énfasis en la necesidad de regular biobancos y bases de datos. Aunque la regulación española de los estudios observacionales permite que los comités de ética de la investigación acepten la exención de recogida del consentimiento informado, éticamente el objetivo del investigador no debería ir dirigido a conseguir esta exención solo para simplificar o evitar sobreesfuerzos.

En toda investigación debe prevalecer el bienestar del individuo sobre los intereses de la ciencia y la sociedad, y deben valorarse los posibles beneficios, riesgos y cargas asociadas, bajo el principio de beneficencia. Además, ni el investigador ni el promotor del estudio deben anteponer un posible interés personal o profesional. En cambio, sigue habiendo desequilibrios en la actividad investigadora según las áreas terapéuticas, porque la respuesta al ¿para qué investigo? suele tener un propósito y enfoque diferente según el ámbito sea público o privado. Algunos estudios van orientados a incrementar el uso de medicamentos u otras intervenciones, y por tanto hay riesgo de medicalizar o sobretratar, mientras que otras áreas, como las enfermedades minoritarias, representan poco interés comercial y la investigación es reducida. En determinados entornos se desarrollan grupos cooperativos de investigación con intereses, a priori, más legítimos y éticos que cuando el promotor es un laboratorio farmacéutico. No obstante, es necesaria una evaluación cuidadosa de todos los aspectos relacionados con estas investigaciones para garantizar la independencia y la calidad de los estudios.

El diseño de los estudios debe también regirse por principios éticos. La inclusión de personas vulnerables o con alguna condición especial es evaluada detenidamente por los comités de ética de la investigación para tener garantías de la participación voluntaria de estos. Sin embargo, cuando los criterios de inclusión de los estudios son muy estrictos y se excluyen pacientes que no son representativos de la población final, los resultados pueden ser falsamente positivos y no extrapolables, es decir, una validez externa baja que perpetúa las diferencias y puede reducir el acceso a la tecnología evaluada en condiciones de uso real. Desde el punto de vista del promotor se facilita conseguir el objetivo inicialmente marcado, pero, por el contrario, en el contexto real de uso aumentan las incertidumbres a nivel de efectividad, seguridad y costes. La última revisión de la Declaración contempla la vulnerabilidad no solo a nivel individual, sino también la posibilidad de comunidades vulnerables, por lo que desde el principio de la justicia debería evitarse la discriminación sistemática de un conjunto de personas que pueden ser vulnerables y, en todo caso, deberían diseñarse estudios adaptados.

A nivel de metodología, también se hace énfasis en ser cauto con el uso del placebo como brazo comparador, ya que este debería restringirse a cuando no hay intervenciones probadas disponibles o no es aceptable no realizar una intervención. Además, el brazo control utilizado debería ser la mejor alternativa disponible en el momento. No obstante, el uso no justificado de placebo está presente en muchas áreas terapéuticas,^{5,6} así como el uso de un brazo control subóptimo.^{7,8}

Desde un punto de vista ético, en el protocolo de estudio debe también quedar bien detallado cómo, una vez finalizado el ensayo, se continuará suministrando el medicamento (o intervención) para aquellos pacientes que se estén beneficiando, aunque son muchas las incidencias descritas en este sentido, así como el margen de mejora.^{9,10,11}

La eficiencia en investigación médica es también imprescindible y uno de los principios incluidos en esta última versión. Está muy relacionado con el propósito de la investigación, especialmente en aquellas áreas donde no hay un vacío terapéutico y en cambio hay redundancia (los llamados *me too*),¹² pero también en cómo se realiza la investigación en cuanto a recursos humanos, falta de digitalización, sobreprocesamiento, etc.¹³

Finalmente, la diseminación de los resultados de la investigación es un punto clave para conseguir el objetivo final de mejorar el conocimiento de las enfermedades y sus determinantes. Es conocido el sesgo de publicación en cuanto a resultados negativos¹⁴ y efectos adversos graves,¹⁵ y es necesario avanzar para eliminarlos. Además de facilitar un informe final al comité de ética de investigación correspondiente, es necesario comunicar los resultados obtenidos mediante la publicación en revistas médicas que incluyan principios y valores éticos en sus normas de funcionamiento. Restringirse a realizar comunicaciones en congresos o en redes sociales no es éticamente aceptable porque, además, son comunicaciones mucho menos robustas y rigurosas que un artículo científico revisado por pares.

Además, incluso en situaciones de emergencia de salud pública deben seguirse los principios éticos descritos en esta Declaración, hecho que debe hacernos reflexionar sobre como se afrontó esta cuestión durante la pandemia por coronavirus o COVID-19.

La ética relacionada con el uso de inteligencia artificial y las determinaciones genéticas, entre otros, son aspectos que confiamos serán incorporados en futuras versiones de la Declaración de Helsinki, que cuenta ya con una trayectoria de 60 años y que está más viva que nunca.

Como farmacéuticos de hospital debemos estar atentos a los nuevos desafíos que van surgiendo en el día a día, y reflexionar sobre todos estos aspectos si queremos hacer una investigación de calidad y éticamente excelente.

BIBLIOGRAFÍA

1. United States Holocaust Memorial Encyclopedia. The Nuremberg Code. Medical Ethics. [último acceso 9/10/2025]. Disponible en: <https://encyclopedia.ushmm.org/content/en/article/the-nuremberg-code>
2. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. [último acceso 9/10/2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. 2025;333(1):71-74.
4. Boletín Oficial del Estado núm 274, de 15/11/2002. BOE-A-2002-22188. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
5. Keränen T, Halkoaho A, Itkonen E, et al. Placebo-controlled clinical trials: how trial documents justify the use of randomisation and placebo. BMC Med Ethics. 2015;16:2.
6. Lawrence RE, Appelbaum PS. Ethics in placebo-controlled, acute treatment trials in schizophrenia: Two rival ethical frameworks. Schizophr Res. 2024;264:372-7.
7. Rossi A, Aimar G, Audisio, et al. Analysis of the adequacy of control arms in oncology randomised clinical trials published between 2017 and 2021: a meta-research study. Eur J Cancer. 2023;189:112920.
8. Teuwen LA, Gyawali B. Inferior control arms in oncology trials in LMICs: contextualised or compromised? BMJ Oncol. 2025;4(1):e000931.
9. Wang D. Post-trial access in the intersection between research ethics and resource allocation. J Med Ethics. 2025;jme-2024-110620.
10. Cho HL, Danis M, Grady C. Post-trial responsibilities beyond post-trial access. Lancet. 2018;391(10129):1478-9.
11. Zong Z. Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? J Med Ethics. 2008;34(3):188-92.
12. Repetto M, Crimini E, Belli E, et al. A demand-offer critical analysis of current drug development. Phase I drugs versus TCGA sequencing data. Eur J Cancer. 2023;190:112958.
13. Salman RA, Beller E, Kagan J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. Lancet. 2014;383(9912):176-85.
14. Hopewell S, Loudon k, Clarke MJ, et al. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(1):MR000006.
15. Xing X, Zhu J, Shi L, et al. Assessment of inverse publication bias in safety outcomes: an empirical analysis. BMC Med. 2024;22(1):494.





Haciendo posible lo imposible.

Innovaciones que cambian la vida de los pacientes®



Persistencia y adherencia al tratamiento en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

PINILLA RELLO A., NAVARRO AZNAREZ H., ABAD BAÑUELOS B., AGUILÓ LAFARGA I., HERRANZ BAYO E.

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet.

Fecha de recepción: 19/03/2025 Fecha de aceptación: 28/04/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600001>

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue describir y analizar la adherencia, la persistencia y los cambios de tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente(EMRR) durante 5 años en un hospital terciario.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) dispensados en el área de pacientes externos desde 1/1/2017 al 31/12/2021. Variables: año de diagnóstico, escala Expanded Disability Status Scale(EDSS), número y fármacos recibidos, adherencia, persistencia y motivo de discontinuación.

Resultados: 472 pacientes(73,3% mujeres, 46 ± 9 años) con EDSS $2,1\pm 1,5$, que recibieron 637 líneas de tratamiento. La adherencia media fue $96,8\pm 4,8\%$.

Se produjeron 259 cambios de tratamiento(40,7%) siendo los principales motivos: actividad clínica y/o radiológica (37,8%) e intolerancia o efectos adversos(34,7%). El fármaco más discontinuado fue acetato de glatirámico(25,1%) seguido de fumarato de dimetilo(16,2%).

La mayor persistencia se asoció con el interferón beta 1A intramuscular, con una mediana de duración de tratamiento de 52,1meses(IC 95% 37,6-66,5), y con la primera línea de tratamiento, con una mediana de 40,3 meses(IC95%: 35,0-45,5).

Los pacientes con adherencia alta($\geq 85\%$) presentaron mayor persistencia al tratamiento ($36,4\pm 18,5$ años) ($p<0,001$). No se observaron diferencias significativas en adherencia frente a los años desde el diagnóstico, número de tratamientos y EDSS.

Conclusiones: La alta adherencia al tratamiento se asocia con una mayor persistencia terapéutica. Los motivos principales para cambios de tratamiento incluyen actividad clínica/radiológica y efectos adversos. El interferón beta 1A intramuscular y el tratamiento de primera línea se asocia a mayor persistencia.

Palabras clave: esclerosis múltiple, persistencia, adherencia, principio activo, línea de tratamiento

Persistence and adherence to treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

ABSTRACT

Introduction: The aim of the study was to describe and analyze adherence, persistence and treatment changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) during 5 years in a tertiary hospital.

Material and methods: Observational, retrospective, single-center, retrospective study. All patients with RRMS on active treatment with immunomodulators or disease-modifying drugs (FAMES) dispensed in the outpatient area from 1/1/2017 to 31/12/2021 were included. Variables: year of diagnosis, Expanded Disability Status Scale (EDSS), number and drug received, adherence, persistence and reason for discontinuation.

Results: 472 patients (73.3% women, 46 ± 9 years) with EDSS 2.1 ± 1.5 , who received 637 lines of treatment. Mean adherence was $96.8 \pm 4.8\%$.

There were 259 changes in treatment (40.7%), the main reasons being: clinical and/or radiological activity (37.8%) and intolerance or adverse effects (34.7%). The most discontinued drug was glatiramer acetate (25.1%) followed by dimethyl fumarate (16.2%).

The highest persistence was associated with intramuscular interferon beta 1A, with a median treatment duration of 52.1 months (95% CI 37.6-66.5), and with first-line treatment, with a median of 40.3 months (95% CI 35.0-45.5). Patients with high adherence ($\geq 85\%$) presented greater persistence to treatment (36.4 ± 18.5 months) ($p < 0.001$). No significant differences were observed in adherence versus years since diagnosis, number of treatments and EDSS.

Conclusions: High adherence to treatment is associated with greater therapeutic persistence. The main reasons for treatment changes include clinical/radiological activity and adverse effects. Intramuscular interferon beta 1A and first-line treatment is associated with higher persistence.

Keywords: multiple sclerosis, persistence, adherence, active drug, line of therapy

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central, con un alto impacto social y sanitario como consecuencia de su alta prevalencia, su repercusión laboral, las elevadas necesidades de cuidados y los costes de tratamiento. Es considerada la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes.^{1,2}

En la actualidad no existe ningún tratamiento para curar la enfermedad, por lo que el objetivo principal es modificar su curso. El tratamiento disponible para la EM ha demostrado ser eficaz en disminuir el número de brotes y enlentecer el progreso de la enfermedad, siendo fundamental la persistencia al tratamiento, entendida como la duración del mismo, para garantizar resultados óptimos de efectividad.^{1,3}

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la adherencia al tratamiento es un aspecto muy importante en enfermedades crónicas como la EM, destacando que la no adherencia contribuye sustancialmente en la disminución de la eficacia al tratamiento, por lo que se considera el factor modificable más importante que compromete los resultados del tratamiento.^{4,5}

Los estudios disponibles en la literatura destacan que los factores más influyentes en la discontinuación del tratamiento, que condicionan la adherencia al mismo, son: sexo, grado de discapacidad evaluado según la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), tiempo de evolución de la enfermedad, percepción del paciente de la falta de efectividad, dificultades para la administración del tratamiento y efectos adversos.^{1,4}

Existe evidencia de que aproximadamente entre el 16,9-38,9% de los pacientes con EM interrumpen su tratamiento en los tres primeros años, y en torno al 50% de los mismos lo hacen durante los dos primeros años.^{6,7}

Con relación a esto, para conocer en la práctica clínica real los motivos de discontinuación de tratamiento y la adherencia al mismo se planteó nuestro estudio, cuyo objetivo fue describir y analizar la adherencia, la persistencia y los cambios de tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) durante los últimos 5 años en un hospital terciario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de todos los pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) de administración oral o intramuscular (IM)/subcutánea (SC) dispensados en el área de pacientes externos del Servicio de Farmacia de un hospital de tercer nivel, desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2021 (5 años).

Las variables recogidas fueron: edad, sexo, año de diagnóstico de EMRR, valor de la escala EDSS en la última revisión, fármacos recibidos durante los últimos 5 años, duración de cada tratamiento (fecha inicio y fecha fin), línea de tratamiento, motivo del cambio y adherencia a los tratamientos recibidos. También se recogió si los pacientes recibieron otros fármacos antes del periodo de estudio.

Los motivos de discontinuación del tratamiento se clasificaron en: embarazo/lactancia, intolerancia/efecto adverso y progresión de la enfermedad (actividad y/o aumento del número de lesiones en resonancia magnética). Se considera que la progresión de la enfermedad indica que el tratamiento recibido por el paciente no es efectivo.

La persistencia hace referencia a la duración del tratamiento, desde su inicio hasta la última dosis, previa a la interrupción.⁵

Para estudiar los motivos de discontinuación y la persistencia del tratamiento, se analizó cada línea de tratamiento de cada paciente, siendo el valor de n superior al número de pacientes, ya que algunos pacientes recibieron más de una línea de tratamiento.

La adherencia se definió como el proceso o grado en el que el paciente toma la medicación como se le ha prescrito, es decir, ajustándose a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario⁵. En nuestro estudio el grado de adherencia se calculó mediante un método indirecto basado en el número de unidades recogidas por los pacientes en el Servicio de Farmacia del hospital relacionándolo con la pauta de cada tratamiento, obteniendo un porcentaje de adherencia para cada línea de tratamiento. Consideramos pacientes con adherencia alta aquellos con porcentajes iguales o superiores al 85%.

La identificación de los pacientes, el tratamiento recibido y su duración se obtuvieron del módulo de dispensación a pacientes externos del programa informático del Servicio de Farmacia (Farmatools®). Para el resto de variables, se consultó la historia clínica electrónica.

Tabla 1. Características demográficas y variables relacionadas con la enfermedad/tratamiento recibido.

Pacientes EMRR con FAMES	n=472
Edad (Media (DE))	46 (9)
Sexo (n (%))	
Hombres	126 (26,7%)
Mujeres	346 (73,3%)
Año diagnóstico EMRR (n (%))	
1981-1990	11 (2,3%)
1991-2000	69 (14,6%)
2001-2010	135 (28,6%)
2011-2021	257 (54,4%)
EDSS en última revisión (Media (DE))	2,1 (1,5)
Líneas de tratamiento recibidas (n (%))	
1 línea	341 (72,2%)
2 líneas	102 (21,6%)
≥3 líneas	29 (6,1%)
Adherencia al tratamiento (Media (DE))	96,8 (4,8)
Fingolimod	97,3 (6,9)
Acetato de glatirámico	96,9 (7,1)
Peginterferon beta 1A	96,9 (5,5)
Teriflunomida	96,6 (8,9)
Fumarato de dimetilo	96,5 (8,0)
Interferon Beta-1A IM	96,4 (9,9)
Interferon Beta-1B	95,8 (7,7)
Interferon Beta-1A SC	94,6 (11,6)

EMRR = Esclerosis múltiple Remitente-Recurrente. FAMES = fármacos modificadores de la enfermedad. EDSS = *Expanded Disability Status Scale*. DE =Desviación estándar.

Tabla 2. Motivos de cambio de tratamiento en EMRR

Motivos de cambio de tratamiento (n (%))	n=259
Actividad clínica y/o radiológica	98 (37,8%)
Intolerancia o efectos adversos	90 (34,7%)
Comodidad posológica	17 (6,6%)
Traslado a otra comunidad autónoma/otro centro	15 (5,8%)
Deseo gestacional o embarazo	12 (4,6%)
Ausencia de actividad	7 (2,7%)
Tratamiento concomitante – Interacción	7 (2,7%)
Abandono voluntario del tratamiento	4 (1,5%)
Fin de embarazo o lactancia	5 (1,9%)
Alergia	2 (0,8%)
Exitus	2 (0,8%)

Las variables se recogieron en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. Las variables cualitativas se describen mediante porcentajes, y se realizó la prueba Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher para su comparación. Las variables cuantitativas se detallan con medidas de tendencia central, se estudió si seguían o no una distribución normal (Test de Kolgomorov-Smirnov) y se analizaron las diferencias entre grupos mediante la prueba test T-Student o U-Mann Whitney según normalidad. Para estudiar la durabilidad del tratamiento se realizaron curvas de Kaplan-Meier. Por último, para identificar posibles factores relacionados con la adherencia al tratamiento, se llevó a cabo una regresión logística binaria.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) con el código de protocolo EPA22/034.

RESULTADOS

Se incluyeron 472 pacientes con EMRR en tratamiento activo con inmunomoduladores o FAMES en los últimos 5 años (2017-2021).

Las características demográficas de los pacientes (n=472), incluyendo el año del diagnóstico, valor de EDSS en la última revisión, las líneas de tratamiento recibidas en el periodo de estudio y la adherencia al tratamiento se detallan en la tabla 1.

Los 472 pacientes incluidos en el estudio recibieron un total de 637 líneas de tratamiento. Entre los 637 fármacos prescritos, se produjeron 259 cambios de tratamiento (40,7%), siendo la mayor parte de las discontinuaciones por actividad clínica y/o radiológica (37,8%) y por intolerancia o efectos adversos (34,7%) (Tabla 2).

En cuanto al principio activo implicado en el cambio de tratamiento destaca en primer lugar acetato de glatirámico (25,1% de las discontinuaciones), seguido de fumarato de dimetilo (16,2%) (Figura 1). Analizando el motivo de discontinuación, el 40,0% de las discontinuaciones de acetato de glatirámico fueron por intolerancia o efectos adversos, y el 35,4% por actividad clínica y/o radiológica. Por el contrario, con fumarato de dimetilo la principal causa de modificación fue la actividad clínica y/o radiológica, afectando al 42,9% de los pacientes en tratamiento, seguido del 23,8% por intolerancia o efectos adversos.

Respecto a la duración del tratamiento, los principios activos con mayor persistencia fueron interferón beta 1A IM con una mediana de duración de tratamiento de 52,1 meses (IC 95% 37,6-66,5), seguido

de fingolimod con una mediana de 44,2 meses (35,1-53,4) (Tabla 3). En la figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier sobre la persistencia según el principio activo.

La persistencia según la línea de tratamiento fue la siguiente: la mediana de duración del tratamiento de primera línea fue de 40,3 meses (IC 95% 35,0-45,5), 16,8 meses (IC 95% 12,6-20,9) para la segunda línea, 10,8 meses (IC 95% 2,1-19,5) para la tercera línea y en último lugar 2,8 meses (0,0-9,9) para la cuarta línea. En la figura 3 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la persistencia según la línea de tratamiento.

Según la adherencia, la mediana de duración de tratamiento en los pacientes con adherencia alta fue de 37,6 meses (34,2-41,0) y de 13,3 meses (2,2-24,4) en el caso de los pacientes con adherencia baja.

De las 637 líneas de tratamiento, se obtuvieron datos de adherencia en 572. En la tabla 4 se muestra el estudio de los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la persistencia al tratamiento según la adherencia al tratamiento ($p<0,001$), siendo los pacientes con adherencia alta ($\geq 85\%$) los que presentaron mayor duración de tratamiento.

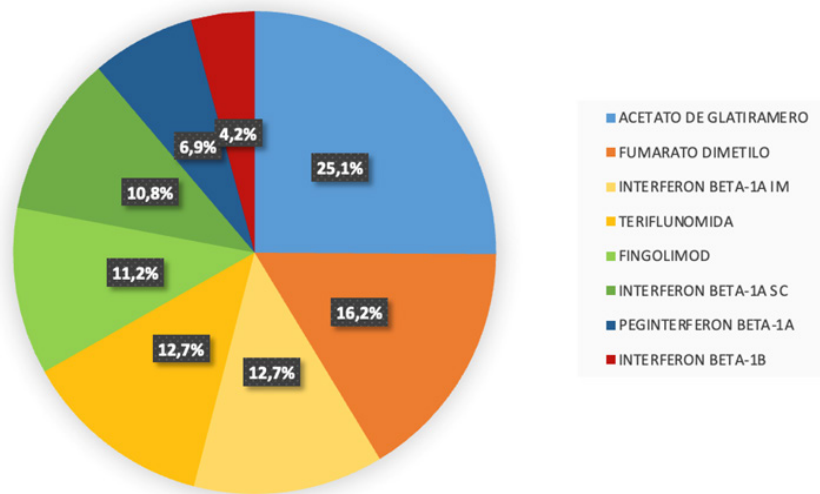
DISCUSIÓN

La EM es una patología crónica que precisa tratamiento farmacológico para modificar el curso de la enfermedad, y disminuir el número de brotes. Por ello es importante estudiar la persistencia al tratamiento, los motivos de discontinuación del mismo y la adherencia conforme evoluciona la enfermedad.^{2,4}

El 73,3% de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran mujeres, resultados consistentes con la literatura en la que se detalla que más del 70% de los casos se corresponden con el sexo femenino.⁸⁻¹⁰

Las causas más frecuentes de discontinuación farmacológica, responsables del 72,5% de los cambios de tratamiento, fueron la falta de efectividad justificada por la presencia de actividad clínica y/o radiológica, y la aparición de efectos adversos, tal y como se observa en la mayoría de los estudios publicados.^{1,4,11}

Respecto a la adherencia, destacar que los cinco principios activos que presentan mayor adherencia son fingolimod, acetato de glatirámico, peginterferon beta 1A, teriflumida y fumarato de dimetilo. Todos los principios activos administrados por vía oral, presentan una adherencia superior al 96,5%,

Figura 1. Principios activos implicados en la discontinuación del tratamiento**CAMBIOS DE TRATAMIENTO - PRINCIPIOS ACTIVOS****Tabla 3. Cálculo de la persistencia del tratamiento según curvas de Kaplan-Meier**

Principio activo	Mediana de supervivencia (meses)	Intervalo de confianza 95%
Interferón Beta 1A IM	52,1	37,6-66,5
Interferón Beta 1A SC	36,4	24,2-48,6
Interferón Beta 1B	32,8	30,7-34,9
Peginterferón Beta 1A	17,3	13,6-20,9
Acetato de Glatirámetro	29,1	22,5-35,6
Fingolimod	44,2	35,1-53,4
Fumarato de dimetilo	26,9	18,5-35,3
Teriflunomida	17,5	9,3-25,6

IM = Intramuscular. SC = Subcutáneo

Tabla 4. Factores de influyen en la adherencia al tratamiento (n=572)

Variables (Media (Desviación Estándar))	Adherencia < 85% (Baja-Media)	Adherencia ≥85% (Alta)	Valor de P
Edad (años)	46,8 (7,6)	45,5 (9,3)	0,830
Años desde diagnóstico	12,5 (7,2)	11,0 (6,7)	0,149
Nº de tratamientos previos al estudio	0,5 (0,4)	0,7 (0,5)	0,808
Nº de tratamientos durante el estudio	1,8 (0,7)	1,6 (0,7)	0,220
Tiempo en tratamiento (meses)	25,3 (18,2)	36,4 (18,5)	<0,001
EDSS en última revisión	2,1 (1,2)	2,1 (1,5)	0,555
Variables (n (%))	n= 66	n=506	
Mujeres	49 (74,2%)	376 (74,3%)	0,600

EDSS = Expanded Disability Status Scale

aunque peginterferon beta-1A y acetato de glatirámero, ambos de administración parenteral, presentan una adherencia ligeramente superior a teriflunomida y fumarato de dimetilo (Tabla 1). En el libro de adherencia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, destacan que, en cuanto a la adherencia por fármaco, se cumple el mismo patrón ya descrito en otros estudios, el IFN vía IM es el fármaco con el que hay una mayor tasa de cumplimiento, posiblemente justificado por la menor frecuencia de administración.⁵ Lo mismo sucede con el IFN pegilado de administración SC, su pauta bisemanal favorece la conveniencia del paciente, por la comodidad en su administración y el hecho de no tener que administrárselo diariamente, lo que repercute positivamente en la adherencia. A la vista de los resultados, una dosificación más sencilla y menos repetida produce una mayor adherencia que una administración más frecuente.¹²

A pesar de que los pacientes con mayor adherencia son aquellos que recibieron fármacos por vía oral, la mayor persistencia se alcanzó con los tratamientos administrados por vía parenteral. De mayor a menor persistencia, los tres fármacos con mayor persistencia fueron: interferón beta 1A IM, fingolimod (administrado vía oral) e interferón beta 1A SC. Nuestros resultados se apoyan, de forma idéntica, con los informados por Alañón Pardo et al¹. En el caso de los estudios de Kalincik et al¹³, Lattanzi et al¹⁴ y Bawand et al¹⁵, el principio activo con mayor persistencia fue fingolimod, coincidiendo con nuestro estudio al ser uno de los fármacos con mayor duración de tratamiento; no obstante, cabe destacar que en el estudio de Kalincik et al¹³ sólo lo comparaban con teriflunomida y dimetilfumarato, de forma que no incluían ningún tratamiento inyectable. Este aspecto metodológico también lo encontramos en el estudio de Araujo et al¹⁶, dónde sólo comparan tratamientos orales, siendo los de mayor persistencia fingolimod y teriflunomida. Con estos resultados vemos cómo varios estudios coinciden en que uno de los fármacos orales con mayor persistencia es fingolimod. En contraposición, el estudio de Lahdenpera et al¹⁷ encontró una mayor duración de tratamiento entre los pacientes tratados con teriflunomida y dimetilfumarato, siendo esta superior a la de los pacientes tratados con fármacos inyectables (interferones y acetato de glatirámero).

En relación a ello, varios estudios no han observado diferencias estadísticamente en la persistencia al tratamiento según la vía de administración (oral frente SC/IM).^{14,15,18}

En cuanto a la persistencia según la línea de tratamiento, el tratamiento de primera línea fue el que presentó mayor duración, seguido de la segunda línea, resultados coherentes con los estudios de Vicente et al⁴ y Achaques et al¹⁹. Este resultado observado es consistente con el hecho de que en fases tempranas de la EM, los tratamientos de primera línea pueden ser suficientemente eficaces para controlar la actividad inflamatoria, lo que favorece su continuidad; además, los fármacos utilizados en primera línea presentan menos efectos adversos de carácter grave que los tratamientos empleados en líneas posteriores como pueden ser natalizumab o alemtuzumab, favoreciendo así la tolerancia al tratamiento y la adherencia al mismo, sin necesidad de discontinuación. En resumen, la mejor tolerabilidad inicial por su perfil de seguridad, junto con el control temprano de la progre-

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier sobre la persistencia del tratamiento según el principio activo y según la línea de tratamiento que recibe el paciente.

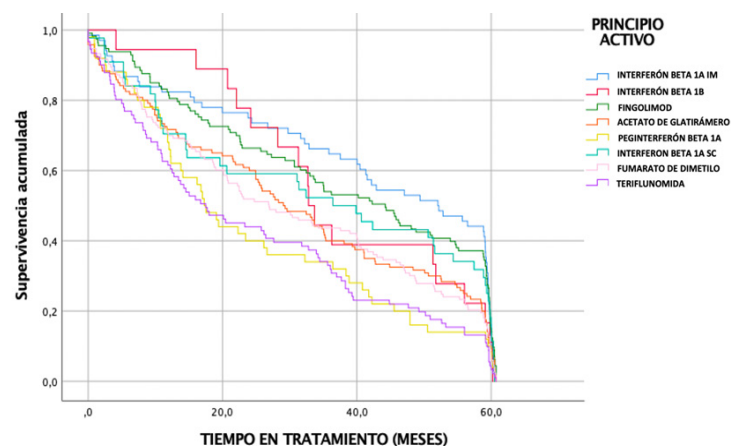
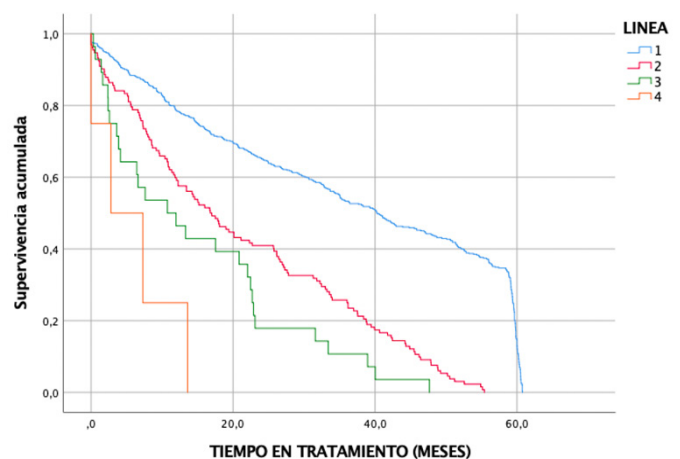


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier sobre la persistencia del tratamiento según la línea de tratamiento que recibe el paciente.



sión en las fases iniciales de la enfermedad, favorecen la persistencia de los tratamientos en primera línea.¹¹⁹

Respecto a la adherencia, los pacientes con adherencia alta son los más persistentes al tratamiento, con una mediana de duración de tratamiento que alcanza los tres años, y que, a su vez, es casi tres veces superior a la encontrada con los pacientes de adherencia baja o media, en los que la persistencia se limitó a 13 meses. En relación con esto, al analizar los factores que influían en la adherencia al tratamiento sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en la duración del tratamiento ($p < 0,001$), concretamente, los pacientes con adherencia alta presentaron mayor persistencia al tratamiento. La diferencia no es tan notable en términos de media, en comparación con la mediana, sin embargo, las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas. En cuanto a los años desde el diagnóstico de la enfermedad, la edad, el sexo y el valor de EDSS del paciente, así como el número de tratamientos recibidos, se encontró que ninguna de estas variables producía un impacto estadísticamente diferencial en la adherencia, resultados que se apoyan con los observados por Sopena et al⁸. Además, estos hallazgos son concordantes con los informados en otros estudios como el de Zanga et al²⁰ y Neter et al²¹, en el que tampoco encontraron diferencias significativas en función de la duración de la enfermedad o la escala de discapacidad.

Cabe mencionar que, en nuestro estudio, nos centramos en los tratamientos dispensados en el área de pacientes externos de administración oral y parenteral (SC o IM) durante el periodo de estudio, excluyendo cladribina por su administración anual y siponimod por comercializarse al final del periodo del estudio.

La principal limitación de nuestro estudio radica en su diseño unicéntrico. Pese a ello, y como punto fuerte, destaca el tamaño muestral consistente, así como la duración del estudio, ya que se han revisado los tratamientos durante un periodo de 5 años, tiempo continuo y óptimo para poder aportar resultados con mayor robustez, aunque consideramos que sería interesante realizar estudios de carácter multicéntrico en nuestra comunidad.

En la actualidad, existen nuevos tratamientos orales para abordar la EM, como ponesimod, ozanimod y diroximel fumarato, por lo que se ha modificado ligeramente el tratamiento de esta patología; no obstante, nuestro estudio puede ser un punto de partida inicial que refleja la práctica clínica diaria del

tratamiento de la EM en estadios iniciales, pudiendo evaluarse en el futuro la persistencia y la adherencia de los nuevos tratamientos, y comparándolos con los fármacos incluidos en nuestro estudio al aportar mayor experiencia de uso en la práctica clínica diaria. En consecuencia, sería relevante llevar a cabo estudios futuros con los nuevos fármacos, e incluso incluir los tratamientos administrados por vía intravenosa para EMRR, con el fin de tener una visión global de los tratamientos disponibles para esta patología.

Como conclusiones, los motivos principales para cambios de tratamiento incluyen actividad clínica/radiológica y efectos adversos, consistentes con la evidencia disponible. En cuanto a la persistencia, la alta adherencia al tratamiento se asocia con una mayor persistencia terapéutica, y el tratamiento de primera línea presenta mayor persistencia que líneas posteriores de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alañón Pardo M, Áreas del Águila V, Rodríguez Martínez M. Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento farmacoterapéutico. *Rev OFIL-ILAPHAR*. 2018;28(3):238–46.
2. Boullosa-Lale S, González-Freire L, Martínez-Martínez L, Crespo-Diz C. Safety and persistence of dimethyl fumarate as a treatment for relapsing-remitting multiple-sclerosis. *Farm Hosp*. 2021;45(2):73–6. doi: 10.7399/fh.11567
3. Zanga G, Caruso D, Drzewiski E, Smietniansky M, Esnaola y Rojas MM. Adherencia al tratamiento de la esclerosis múltiple en un programa de atención médica. *Med(Buenos Aires)*. 2021;81:311–7. ISSN 1669-9106.
4. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. Discontinuación y adherencia a largo plazo en la terapia con interferón beta en pacientes con esclerosis múltiple. *Farm Hosp*. 2012;36(2):77–83. doi: 10.1016/j.farma.2010.12.006
5. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. 2017. 1–194 p. ISBN: 978-84-697-7198-3
6. Cox D, Stone J. Adherence from across the pond: six years of experience with beta-interferons for multiple sclerosis. *Pharm J*. 2003;271:649–53.
7. Río J, Porcel J, Téllez N, Sánchez-Betancourt A, Tintoré M, Arévalo M, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult*

Scler. 2005;11:306–9.

- 8.** Sopena Carrera L, Magallon Martínez A, Garcés Redondo M, Fresquet Molina R, Merchan Flores A, Salvador Salvador T. Analysis of adherence and associated risk factors in multiple sclerosis patients under disease-modifying therapy. *OFIL-ILAPHAR*. 2023;
- 9.** Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;8:78–85. doi: 10.1016/j.msard.2016.05.006
- 10.** Li P, Ladage VP, Berger J, Chahin S, Jhaveri M, Geremakis C, et al. Disease-Modifying Therapy Adherence and Associated Factors in a National Sample of Medicare Patients With Multiple Sclerosis. *Value Heal*. 2020;23(3):328–34. doi: 10.1016/j.jval.2019.10.011
- 11.** Patti F, Chisari CG, D'Amico E, Annovazzi P, Banfi P, Bergamaschi R, et al. Clinical and patient determinants of changing therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis (SWITCH study). *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:102124. doi: 10.1016/j.msard.2020.102124
- 12.** Nicholas JA, Edwards NC, Edwards RA, Dellarole A, Grosso M, Phillips AL. Real-world adherence to, and persistence with, once- and twice-daily oral disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):281. doi: 10.1186/s12883-020-01830-0
- 13.** Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(4):458–68. doi: 10.1136/jnnp-2018-319831
- 14.** Lattanzi S, Danni M, Taffi R, Cerqua R, Carlini G, Pulcini A, et al. Persistence to oral disease-modifying therapies in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2017;264(11):2325–9. doi: 10.1007/s00415-017-8595-8
- 15.** Bawand R, Ghiasian M, Fathoallahi N, Moradi A. Effects of disease-modifying treatments discontinuation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 5 year prospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63:103857. doi: 10.1016/j.msard.2022.103857
- 16.** Araujo L, Geertsens SS, Amedume A, Higuchi K, van Wingerden J. Persistence, Adherence, and Switching to Higher-Cost Therapy in Patients with Multiple Sclerosis Initiating Oral Disease-Modifying Therapies: A Retrospective Real-World Study. *Neurol*

Ther. 2022;11(4):1735–48. doi: 10.1007/s40120-022-00404-1

- 17.** Lahdenperä S, Soilu-Hänninen M, Kuusisto H, Atula S, Junnila J, Berglund A. Medication adherence/persistence among patients with active multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):605–12. doi: 10.1111/ane.13301
- 18.** Ferraro D, Camera V, Baldi E, Vacchiano V, Curti E, Guareschi A, et al. First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1803–7. doi: 10.1080/03007995.2018.1451311
- 19.** Achaques Rodríguez M. Estudio de persistencia y adherencia al tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple. Universidad Complutense de Madrid; 2020.
- 20.** Zanga G, Drzewiscki E, Tagliani P, Smietniansky M, Esnaola y Rojas MM, Caruso D. Predictors of adherence and persistence to disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14. doi: 10.1177/17562864211031099
- 21.** Neter E, Glass-Marmor L, Wolkowitz A, Lavi I, Miller A. Beliefs about medication as predictors of medication adherence in a prospective cohort study among persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):136. doi: 10.1186/s12883-021-02149-0

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



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 eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1). **Niños menores de 1 año.** No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños menores de 1 año. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de este grupo de edad. **Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis.** En adultos y adolescentes de 14 años o más, no debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodilísis (ver también la sección 4.4). No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodilísis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ferinject en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodilísis. **Forma de administración:** Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa: **●** mediante inyección o; **●** mediante perfusión o; **●** durante una sesión de hemodilísis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa.** Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una dispersión sin diluir. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

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

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la dispersión de 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 (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 cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Osteomalacia hipofosfatemica.** 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 hemodilísis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Infección.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject. **Excipientes:** Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de dispersión sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Ferinject. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas (consulte la sección 5.1). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral. 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 ($\leq 1\%$). En función de los datos limitados sobre madres en periodo 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 notificados a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección 4.4 para obtener más detalles.

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

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida ⁽¹⁾
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia, parestesia		Pérdida de la conciencia ⁽¹⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽²⁾	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis ⁽¹⁾
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Presincope ⁽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 ⁽⁴⁾ , 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 hipofosfatemica ⁽¹⁾
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/infusión ⁽⁵⁾	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedadesseudogripales [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 -glutamyl-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato-dehidrogenasa 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, hinchazón, 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 hemosterosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. **Período de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromotolueno 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 Boileau, 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.



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



Pérdida de peso y mejora de comorbilidades tras cirugía bariátrica: un estudio retrospectivo en pacientes hospitalarios

CENTENO LÓPEZ I., MONTERO HERNÁNDEZ M., GRANADOS VERA M.V., MONTESINOS ORTÍ S., PÉREZ BENAJO M.A., VENTURA CERDÁ J.M.

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

Fecha de recepción: 22/06/2025 Fecha de aceptación: 02/07/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600002>

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de un protocolo nutricional multidisciplinario aplicado en el postoperatorio de la cirugía bariátrica en términos de pérdida de peso y reducción en la terapia farmacológica para comorbilidades asociadas.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes sometidos a cirugía bariátrica con seguimiento nutricional estructurado durante un año. Tras la cirugía, las variables recogidas fueron: el porcentaje de pérdida de peso total (%PPT), el porcentaje de pérdida del exceso de peso (%PEP) y reducción del tratamiento farmacológico para hipertensión, dislipemia y diabetes tipo 2.

Resultados: 208 pacientes (69,7% mujeres; edad media 51 años; IMC inicial 44,3 kg/m²) presentaron una pérdida de peso significativa (%PPT 26,5%; %PEP 52,8%). Se observó una reducción importante en la carga farmacológica para hipertensión (66,7%), dislipemia (38,4%) y diabetes tipo 2 (63,3%) ($p < 0,0001$).

Conclusiones: La cirugía bariátrica acompañada de un seguimiento nutricional multidisciplinario postoperatorio logra una pérdida de peso significativa y reduce la necesidad de medicamentos para comorbilidades metabólicas.

Palabras clave: cirugía bariátrica, obesidad mórbida, pérdida de peso, soporte nutricional, farmacoterapia

Weight loss and improvement of comorbidities after bariatric surgery: a retrospective study in hospitalized patients

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of a multidisciplinary nutritional protocol post-bariatric surgery on weight loss outcomes and medication reduction for obesity-associated comorbidities.

Methods: A retrospective observational study of 208 patients undergoing bariatric surgery with structured nutritional follow-up for one year. Outcomes analysed included total weight loss (%TWL), excess weight loss (%EWL), and reductions in pharmacological therapy for hypertension, dyslipidaemia, and type 2 diabetes mellitus.

Results: Patients (69.7% women; mean age 51 years; initial BMI 44.3 kg/m²) achieved significant weight loss (%TWL 26.5%; %EWL 52.8%). Significant reductions were observed in medication for hypertension (66.7%), dyslipidemia (38.4%), and type 2 diabetes (63.3%) ($p < 0.0001$).

Conclusions: Multidisciplinary nutritional follow-up post-bariatric surgery significantly improves weight loss and reduces medication requirements for metabolic comorbidities.

Keywords: bariatric surgery, morbid obesity, weight loss, nutritional support, drug therapy

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hasta 890 millones de los adultos a nivel mundial presentan obesidad y su incidencia sigue en aumento¹. En España la prevalencia de sobrepeso se sitúa en un 37% y la obesidad en un 17,4% según datos de la Encuesta Nacional Salud en España de 2020².

Esto representa un desafío significativo para el sistema sanitario debido a su estrecha relación con el desarrollo de múltiples comorbilidades o patologías asociadas, tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipemia (DLP), presentes en un alto porcentaje de pacientes con IMC superior a 25 kg/m²³.

La obesidad condiciona un deterioro de la calidad de vida, por los efectos directos del exceso de peso, las patologías asociadas y sus tratamientos, así como las consecuencias psicosociales⁴.

El tratamiento convencional de la obesidad se basa en medidas dietéticas del estilo de vida y, en ocasiones, se complementa con terapia farmacológica. A pesar de los buenos resultados de esta estrategia en pacientes con grados menores de obesidad⁵, éstos son frecuentemente insatisfactorios a largo plazo en el paciente con obesidad mórbida, con altas tasas de recuperación de peso⁶. En este contexto, la cirugía bariátrica ha demostrado ser la intervención más eficaz para la pérdida de peso sostenido, así como para obtener una mejora significativa o resolución de las comorbilidades, una mejora en la calidad de vida y una reducción de la mortalidad⁷⁻⁸. Procedimientos como el bypass gástrico Roux-en-Y (BPGYR), y la gastrectomía vertical (GV) son los más utilizados, promoviendo la pérdida de peso a través de la restricción, la malabsorción y la modulación hormonal⁹.

El éxito del seguimiento nutricional también se puede evaluar por la resolución o mejora de comorbilidades asociadas a la obesidad. Un indicador práctico de esta mejoría es el número de fármacos requeridos, de forma que la disminución o suspensión de medicamentos tras la cirugía refleja objetivamente la mejora clínica¹⁰.

Las mejoras de comorbilidades dependen no solo de la cirugía en sí, sino también de los cambios en los hábitos alimenticios que ocurren tanto antes como después de la operación¹¹.

Tras la cirugía bariátrica, la alimentación se reintroduce de forma progresiva en fases definidas,

permitiendo la cicatrización y adaptación gastrointestinal. Las guías actuales describen generalmente cuatro etapas dietéticas postoperatorias: fase líquida, fase triturada, fase blanda y fase sólida¹², pero la tolerancia individual varía y pueden surgir deficiencias nutricionales si no se sigue una alimentación adecuada. Por ello, un seguimiento nutricional continuo favorece una correcta transición entre fases, optimizar la ingesta de proteínas y micronutrientes, prevenir déficits y asegurar la adherencia a hábitos alimentarios saludables a largo plazo¹³⁻¹⁴.

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar los resultados de la implementación de un protocolo de seguimiento nutricional post-operatorio tras la cirugía bariátrica en la pérdida de peso, así como determinar si ésta se correlaciona con la reducción de la terapia farmacológica necesaria para controlar las comorbilidades asociadas como HTA, DLP y DM².

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica entre 2022 y 2024, y en seguimiento post-quirúrgico sujeto a un protocolo nutricional.

El grupo de pacientes al que se le aplicó el protocolo fueron reclutados conforme a las guías clínicas vigentes de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica y Metabólica (ASMBS) y la Sociedad Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO)¹⁵⁻¹⁶. Los criterios de selección para los pacientes en el momento de programación de la cirugía fueron:

- Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²)
- Obesidad severa (IMC ≥ 35 kg/m²) con comorbilidades asociadas que se espera que mejoren con la cirugía bariátrica
- Fracaso previo del tratamiento médico para pérdida de peso o incapacidad para mantener el peso perdido a lo largo de 1 año
- Adecuación y compromiso del paciente al seguimiento médico.

Los pacientes excluidos del programa de seguimiento fueron aquellos pacientes que presentaron alguna de las siguientes contraindicaciones:

- Incapacidad de comprensión y asimilación suficiente sobre los tratamientos a realizar.
- Enfermedad mental grave no controlada (según valoración psicológica previa).
- Alcoholismo, adicción activa a drogas, o tabaquismo.
- Coagulopatía no tratada

- Enfermedad endocrinológica de base no compensada

- Riesgo quirúrgico / anestésico inasumibles
- Incumplimiento de recomendaciones/ pautas preoperatorias.

Protocolo nutricional post-bariátrico

Consensuado por los diferentes servicios implicados en el seguimiento de pacientes post-bariátricos (cirugía, endocrinología, neumología, psicología, farmacia y nutrición-dietética),

Se programaron 8 visitas de seguimiento nutricional tras la cirugía, distribuidas a lo largo del primer

año postoperatorio, con el objetivo de acompañar al paciente en la progresión dietética y proporcionar una educación alimentaria adaptada a cada fase. En estas consultas se pauta la alimentación correspondiente (líquida, triturada, blanda o normalizada), se ofrecen recomendaciones prácticas para su aplicación, y se abordan aspectos clave como la tolerancia digestiva, la organización de las tomas, la masticación consciente y la estructuración de un patrón de alimentación saludable. Los objetivos específicos de cada una de estas visitas se resumen en la Tabla 1.

Los datos fueron recopilados a partir de historias clínicas electrónicas incluyendo:

- Edad y sexo
- Talla y peso ideal, calculado mediante la fórmula de Lorentz¹⁶:

- o Para hombres: $\text{peso ideal(kg)} = \text{Talla(cm)} - 100 - ((\text{Talla} - 150)/4)$

- o Para mujeres: $\text{peso ideal(kg)} = \text{Talla(cm)} - 100 - ((\text{Talla} - 150)/2)$

- Tipo de procedimiento quirúrgico: Bypass gástrico en Y de Roux, Bypass gástrico o Gastrectomía vertical.

- Peso e IMC prequirúrgico y a los 12 meses post-cirugía, a partir de los cuales se calcularon las siguientes variables para medir la eficacia del seguimiento nutricional:

- o Pérdida de Peso Total (%PPT) = $\frac{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Post-Cirugía}}{\text{Peso Inicial}} \times 100$

- o Pérdida de Exceso de Peso (%PEP) = $\frac{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Post-Cirugía}}{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Ideal}} \times 100$

Se consideró el éxito del seguimiento nutricional de acuerdo con los criterios propuestos por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad¹⁷; cuando un paciente alcanza una %PPT del 20% y una %PEP del 50% a los 12 meses tras la cirugía.

- Diagnóstico de HTA, DL y DM2.
- Uso de terapia farmacológica pre y postquirúrgica.

Se recogieron los datos de los tratamientos farmacológicos indicados para HTA, DLP, y DM2 tanto prequirúrgico como a los 12 meses post-cirugía: número de fármacos, dosis prescritas en la historia clínica de atención primaria para cada una de las patologías antes y un año tras la cirugía. Se consideró como mejoría la reducción de la dosis o la reducción en el número de fármacos.

Análisis estadístico

Tabla 1. Calendario de visitas nutricionales postoperatorias y objetivos principales.

Momento de la visita	Fase dietética	Objetivos principales
+1 semana	Dieta líquida	Inicio de la pauta líquida postoperatoria. Educación sobre fraccionamiento de tomas, hidratación y tolerancia.
+1 mes	Dieta triturada	Transición a textura semilíquida. Recomendaciones sobre densidad nutricional y técnicas culinarias básicas.
+2 meses	Dieta blanda	Introducción progresiva de alimentos sólidos blandos. Trabajo sobre masticación, tolerancia individual y saciedad.
+3 meses	Dieta normalizada	Establecimiento de patrón de alimentación regular. Planificación de comidas equilibradas y control de raciones.
+4 meses	Dieta normalizada	Revisión de adaptación a la alimentación habitual. Refuerzo educativo y detección de dificultades prácticas.
+6 meses	Seguimiento nutricional	Evaluación de progresión ponderal y hábitos adquiridos. Prevención de recaídas.
+9 meses	Seguimiento nutricional	Apoyo continuado y refuerzo de autonomía alimentaria.
+12 meses	Seguimiento nutricional	Evaluación anual de evolución dietética y consolidación de hábitos saludables.

Análisis descriptivo de variables continuas con medidas de tendencia central y dispersión (Media \pm Desviación Estándar o Mediana \pm Rango Intercuartílico (RIQ)). Para conocer la distribución de las variables se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov.

La comparación de medias se efectuó con test t de Student para variables de distribución normal, y con el test U-Mann-Whitney en caso de pruebas no paramétricas.

La comparación de variables continuas en función de la categoría se efectuó mediante el análisis de la varianza de una vía (ANOVA).

Tabla 2. Características basales de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Variable	Hombres	Mujeres	Total
N pacientes	63	145	208
Edad media (años) \pm DE	52 \pm 10,9	50 \pm 10,7	51 \pm 10
Peso preoperatorio medio (kg) \pm DE	132 \pm 22,1	115 \pm 16,0	120,7 \pm 19,8
Altura media (cm) \pm DE	173 \pm 8,2	161 \pm 6,9	165 \pm 9,2
IMC medio preoperatorio (kg/m ² , RIQ)	44,1 (RIQ 7,7)	44,4 (RIQ 7,2)	44,3 (RIQ 7,2)
Tipo de cirugía	Tipo de cirugía	Tipo de cirugía	Tipo de cirugía
BPGYR	18	38	56
GV	20	54	74
BPG	25	53	78
Diagnóstico previo de DM2			32
Tratamiento farmacológico previo	Tratamiento farmacológico previo	Tratamiento farmacológico previo	Tratamiento farmacológico previo
HTA	20	25	45
DM2	16	14	30
DLP	14	23	37

Tabla 3. Cambios en la terapia farmacológica a los 12 meses post-cirugía en pacientes con comorbilidades metabólicas.

Patología	N total diagnosticados	Reducción del n° de fármacos	Reducción de dosis	Mejoría global*
HTA	45	6 (13,3%)	25 (55,6%)	30 (66,7%) *
DLP	36	3 (8,3%)	11 (30,6%)	14 (38,4%)
DM2	30	1 (3,3%)	18 (60,0%)	19 (63,3%) *

* Mejoría global se define como la suma de pacientes con reducción de dosis o número de fármacos.

* Distribución de respuestas con diferencia significativa según test de Chi-cuadrado ($p < 0,05$)

Para la comparación de variables categóricas se utilizó la técnica de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Características de la población

En la Tabla 2 se encuentran descritas las características basales de los pacientes a los que se les aplicó el protocolo nutricional.

Pérdida de peso

En el análisis de la pérdida de peso a los 12 meses tras la cirugía bariátrica, la %PPT media fue del 26,5%, mientras que la %PEP alcanzó un 53%. Aplicando los criterios de éxito establecidos, el 70% de los pacientes alcanzaron el umbral de éxito en %PPT, y el 51% en términos de PEP. El 57% alcanzaron el éxito para ambas variables.

En el análisis por sexos, las mujeres también presentaron valores superiores con diferencias significativas en la %PPT (27,0 % \pm 10,4 vs 23,2 % \pm 9,5 ($p = 0,015$)) pero no en la %PEP (54,9 % \pm 23,0 vs. 49,4 % \pm 20,4 ($p = 0,109$)).

Los pacientes sometidos a BPGYR lograron una pérdida total de peso del 24,1%, mientras que en la GV fue del 25,7% y en el BPG alcanzó el 27,2%. En términos de pérdida del exceso de peso, los valores fueron 50%, 52% y 60%, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la pérdida de peso entre los procedimientos ($p = 0,228$).

No se observaron diferencias significativas en el %PTP ni en la %PEP en paciente con DM2 en comparación con el resto de los pacientes, (%PTP 25% vs 26% y %PEP 52% vs 53%, respectivamente).

Carga farmacoterapéutica

La evolución del tratamiento farmacológico tras la cirugía bariátrica se muestra en la Tabla 3, en la que se recoge el número de pacientes con HTA, DLP y DM2 que presentaron una reducción del número de fármacos, una reducción de dosis o una mejoría global tras la cirugía bariátrica. Se observó variabilidad en la frecuencia de ajuste terapéutico según la comorbilidad. En los casos de HTA y DM2, la distribución de los tipos de respuesta farmacológica fue significativamente diferente ($p < 0,05$), mientras que en DLP no se alcanzó significación estadística.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la cirugía bariátrica acompañada del seguimiento nutricional protocolizado por parte de un especialista produce una pérdida de peso sustancial en nuestra población diana a los 12 meses post-cirugía, con tasas de %PEP similares a las observadas en otros estudios^{18, 19, 20}. Aunque se observaron diferencias significativas en la pérdida de peso entre sexos, con mejores resultados en mujeres, no se identificaron diferencias significativas en función del tipo de procedimiento quirúrgico ni del diagnóstico previo de DM2.

La reducción de la carga farmacológica tras la intervención se manifestó principalmente como reducción de la dosis de fármaco. Más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de HTA previo a la cirugía requirieron dosis menores para mantener el control tensional, mientras que una proporción más limitada pudo reducir el número de fármacos. En la DM², aunque solo un 3,3% logró suspender el tratamiento, un 60% de los pacientes experimentó una disminución de dosis, lo que apunta a una mejoría metabólica temprana. En cambio, la DLP presentó una evolución más discreta, con menor frecuencia de reducción de la terapia farmacológica.

El seguimiento nutricional puede influir indirectamente en la mejora del manejo farmacológico de las comorbilidades. Aunque en nuestro estudio no se evaluó clínicamente la resolución de patologías, sí se objetivó una reducción significativa en la necesidad de terapia antihipertensiva y antidiabética, lo que podría sugerir una mejora de estas comorbilidades estrechamente relacionadas con la obesidad.

Este estudio presenta algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la ausencia de un grupo control sin seguimiento nutricional impide una comparación directa con pacientes a los que no se les aplica un seguimiento nutricional. En segundo lu-

gar, aunque el seguimiento de 12 meses es suficiente para evaluar el impacto inicial del protocolo nutricional post-quirúrgico, no permite analizar la evolución a largo plazo, donde podrían observarse variaciones en la pérdida de peso y la necesidad de terapia farmacológica. Además, a pesar de la mejora en la carga farmacológica de nuestros pacientes, sería necesario definir y analizar otros parámetros analíticos y clínicos para poder medir la mejora de las comorbilidades en un contexto más completo.

CONCLUSIÓN

La implementación de un protocolo de seguimiento nutricional postoperatorio tras cirugía bariátrica permitió alcanzar una pérdida de peso significativa en la cohorte analizada a los 12 meses post-cirugía logrando los objetivos nutricionales respecto a la %PPT y la %PEP. Aunque no permiten confirmar una mejora clínica directa, sí sugieren una tendencia favorable en el control de las comorbilidades, principalmente la HTA y la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO; 2023 [citado 19 junio 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España. EESE 2020. Secr Gen Salud Digit Inf e Innovación del SNS; 2020 [citado 19 junio 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf.
3. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD003641. doi:10.1002/14651858.CD003641.pub4.
4. Welbourn R, Pournaras DJ, Dixon J, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the second IFSO Global Registry Report 2013–2015. *Obes Surg*. 2018;28(2):313–22. doi:10.1007/s11695-017-2845-9.
5. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):532–46. doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00012.
6. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes*. 1989;13 Suppl

2:39–46.

- 7.** Andersen T, Backer OG, Stokholm KH, Quaade F. Randomized trial of diet and gastroplasty compared with diet alone in morbid obesity. *N Engl J Med*. 1984;310(6):352–6. doi:10.1056/NEJM198402093100604.
- 8.** O'Brien P, McPhail T, Chaston T, Dixon J. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg*. 2019;29(3):421–8. doi:10.1007/s11695-018-3563-5.
- 9.** Maxim M, Soroceanu RP, Vlăsceanu VI, et al. Dietary habits, obesity, and bariatric surgery: a review of impact and interventions. *Nutrients*. 2025;17:474.
- 10.** Schiavon CA, Cavalcanti AB, Oliveira JD, et al. Randomized trial of effect of bariatric surgery on blood pressure after 5 years. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(6):637–48. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.032.
- 11.** Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015; 74:405–412. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74:405–12.
- 12.** Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Kowen Sandbank G, et al. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr*. 2017;8(2):382–94. doi:10.3945/an.116.014258.
- 13.** Moizé V. Nutricionistas en el tratamiento de la obesidad: David contra Goliat y el bisturí. *Av Diabetol [Internet]*. 2024 Nov 1 [citado 19 junio 2025];30(6):173–80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-nutricionistas-el-tratamiento-obesidad-david-S1134323014001148>.
- 14.** Michaud PC, Goldman DP, Lakdawalla DN, Zheng Y, Gailey AH. The value of medical and pharmaceutical interventions for reducing obesity. *J Health Econ*. 2012;31(4):630–43.
- 15.** Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(5):512–57. doi:10.4158/EP-2020-0106.
- 16.** Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric

surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18(12):1345–56. doi:10.1016/j.soard.2022.08.013.

- 17.** Sabench Pereferer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A, Socas Macias M, Valentí Azcárate V, García Ruiz de Gordejuela A, et al. Criterios de calidad en cirugía bariátrica: revisión de conjunto y recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos y de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad. *Cir Esp*. 2017;95(1):4–16. doi:10.1016/j.ciresp.2016.09.007.
- 18.** Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg*. 2016;151(11):1046–55. doi:10.1001/jamasurg.2016.2317.
- 19.** Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–37.
- 20.** Arterburn DE, Wellman R, Emiliano A, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss: a PCORnet cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(11):741–50.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Impacto del Índice de Masa Corporal en la Eficacia Viroológica de Cabotegravir y Rilpivirina en Pacientes con VIH: Estudio Comparativo

SALAS PÉREZ J.M., RUÍZ FUENTES S., CAPARRÓS ROMERO M.S., FUENTES IBAÑEZ M.B., MUÑOZ ZORRILLA M.J., GALÁN RETAMAL M.C.

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Comarcal de la Axarquía.

Fecha de recepción: 21/02/2025 Fecha de aceptación: 26/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600003>

RESUMEN

Introducción: Cabotegravir y rilpivirina inyectables representan una alternativa eficaz para el tratamiento del VIH, especialmente en pacientes con dificultades de adherencia. Sin embargo, se ha planteado que un índice de masa corporal (IMC) elevado podría influir en la farmacocinética de estos fármacos, afectando su eficacia virológica. Este estudio compara la respuesta virológica en pacientes con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ frente a aquellos con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con VIH tratados con cabotegravir-rilpivirina desde abril de 2023 hasta diciembre de 2024. Se compararon las cargas virales tras la primera administración entre un grupo comparador ($\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) y un grupo experimental ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). La diferencia de medias y su intervalo de confianza (IC 95%) se calcularon mediante estadística inferencial.

Resultados: La diferencia de medias en carga viral entre el grupo experimental y el comparador fue de 6,27 copias/mL. El intervalo de confianza del 95% para esta diferencia fue (-16,45; 28,99) copias/mL.

Conclusiones: No se observó una tendencia clara que relacione el IMC con una mayor carga viral tras la administración de cabotegravir y rilpivirina. Estos hallazgos sugieren que el IMC no afecta significativamente la eficacia virológica del tratamiento en este grupo de pacientes, aunque se requieren estudios adicionales con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Cabotegravir, rilpivirina, VIH, adherencia.

Impact of Body Mass Index on the Virological Efficacy of Cabotegravir and Rilpivirine in Patients with HIV: A Comparative Study

ABSTRACT

Introduction: Injectable cabotegravir and rilpivirine represent an effective alternative for HIV treatment, especially in patients with adherence difficulties. However, it has been suggested that a high body mass index (BMI) could influence the pharmacokinetics of these drugs, affecting their virological efficacy. This study compares the virologic response in patients with BMI ≥ 30 kg/m² versus those with BMI < 30 kg/m².

Methods: A retrospective observational study was conducted in HIV patients treated with cabotegravir-rilpivirine from April 2023 to December 2024. Viral loads after the first administration were compared between a comparator group (BMI < 30 kg/m²) and an experimental group (BMI ≥ 30 kg/m²). The mean difference and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated using inferential statistics.

Results: The mean difference in viral load between the experimental and comparator groups was 6.27 copies/mL. The 95% confidence interval for this difference was (-16.45, 28.99) copies/mL.

Conclusions: There was no clear trend relating BMI to higher viral load after cabotegravir and rilpivirine administration. These findings suggest that BMI does not significantly affect the virological efficacy of treatment in this group of patients, although further studies with larger sample size and prolonged follow-up are required to confirm these results.

Keywords: Cabotegravir, rilpivirine, adherence, HIV.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral ha evolucionado con la introducción de formulaciones de acción prolongada como cabotegravir y rilpivirina inyectables, lo que ha permitido mejorar la adherencia y la calidad de vida de los pacientes con VIH. Sin embargo, estudios farmacocinéticos previos han sugerido que el IMC podría influir en la absorción y distribución de estos fármacos, lo que podría comprometer su eficacia en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Actualmente, las guías de GESIDA recomiendan precaución en aquellos pacientes con IMC elevado debido a la posibilidad de niveles subóptimos del fármaco. Sin embargo, la evidencia clínica es limitada. Por ello, este estudio tiene como objetivo analizar si la carga viral tras la administración de cabotegravir-rilpivirina difiere en función del IMC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en un total de 38 pacientes con VIH atendidos en un hospital de referencia desde abril de 2023 hasta el 1 de diciembre de 2024.

Población del estudio

Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de VIH que recibieron cabotegravir-rilpivirina inyectable y tuvieron al menos una determinación de carga viral tras la primera administración.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de VIH.
- Tratamiento con cabotegravir-rilpivirina dentro del período de estudio.
- Disponibilidad de al menos una medición de carga viral tras la primera administración.

Criterios de exclusión

- Pacientes con abandono temprano del tratamiento.
- Falta de registros de carga viral post-administración.

Grupos de comparación

Se utilizó un grupo comparador (IMC < 30 kg/m²) de pacientes con IMC por debajo del umbral de 30 kg/m² y un grupo experimental (IMC ≥ 30 kg/m²) de pacientes con IMC igual o superior a 30 kg/m².

Mediciones y análisis estadístico

La variable principal fue la carga viral (copias/mL) tras la primera administración y se calculó la diferencia de medias de carga viral entre los grupos y su intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron un total de 38 pacientes con tratamiento con cabotegravir-rilpivirina, distribuidos en dos grupos:

- IMC < 30 kg/m² (n = 17)
- IMC ≥ 30 kg/m² (n = 18)

En la primera medición de carga viral post-administración:

- En el grupo comparador (IMC < 30 kg/m²), la mayoría de los pacientes lograron una carga viral <50 copias/mL, excepto dos pacientes con rebotes de 62 y 58 copias/mL.
- En el grupo experimental (IMC ≥ 30 kg/m²), 16 pacientes mantuvieron carga viral <50 copias/mL, mientras que dos presentaron rebotes de 172 y 68 copias/mL.

Comparación de carga viral entre grupos

La diferencia de medias de carga viral entre el grupo experimental y el comparador fue de 6,27 copias/mL, con un intervalo de confianza del 95% (-16,45; 28,99) copias/mL.

DISCUSIÓN

Este estudio no encontró una diferencia significativa en la carga viral tras la administración de cabotegravir-rilpivirina entre pacientes con IMC < 30 kg/m² y aquellos con IMC ≥ 30 kg/m². A pesar de la variabilidad en la carga viral en algunos pacientes, los resultados sugieren que el IMC no es un factor determinante en la eficacia virológica de este régimen en el corto plazo.

La hipótesis de que un IMC elevado podría afectar la farmacocinética de cabotegravir y rilpivirina no se ve reflejada en los datos obtenidos en este análisis. Sin embargo, se reconoce que el estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño muestral reducido y la falta de mediciones farmacocinéticas que permitan correlacionar estos hallazgos con niveles plasmáticos del fármaco.

Estudios previos han mostrado que la eficacia virológica de cabotegravir-rilpivirina es alta en la mayoría de los pacientes, pero es importante continuar evaluando su desempeño en poblaciones con características clínicas diversas. Un seguimiento prolongado y estudios con un tamaño muestral mayor podrían aportar información adicional para validar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

1. La administración de cabotegravir-rilpivirina mantiene una alta eficacia virológica en pacientes con VIH, independientemente del IMC.

2. No se observó una diferencia significativa en la carga viral entre pacientes con IMC < 30 kg/m² y aquellos con IMC ≥ 30 kg/m² tras la primera administración del tratamiento.

3. Se recomienda la realización de estudios con mayor tamaño muestral y seguimiento a largo plazo para confirmar estos hallazgos.

Limitaciones del estudio

- Tamaño muestral reducido.
- Falta de mediciones farmacocinéticas.
- Seguimiento a corto plazo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Financiación

Los autores no han contado con financiación.

BIBLIOGRAFÍA

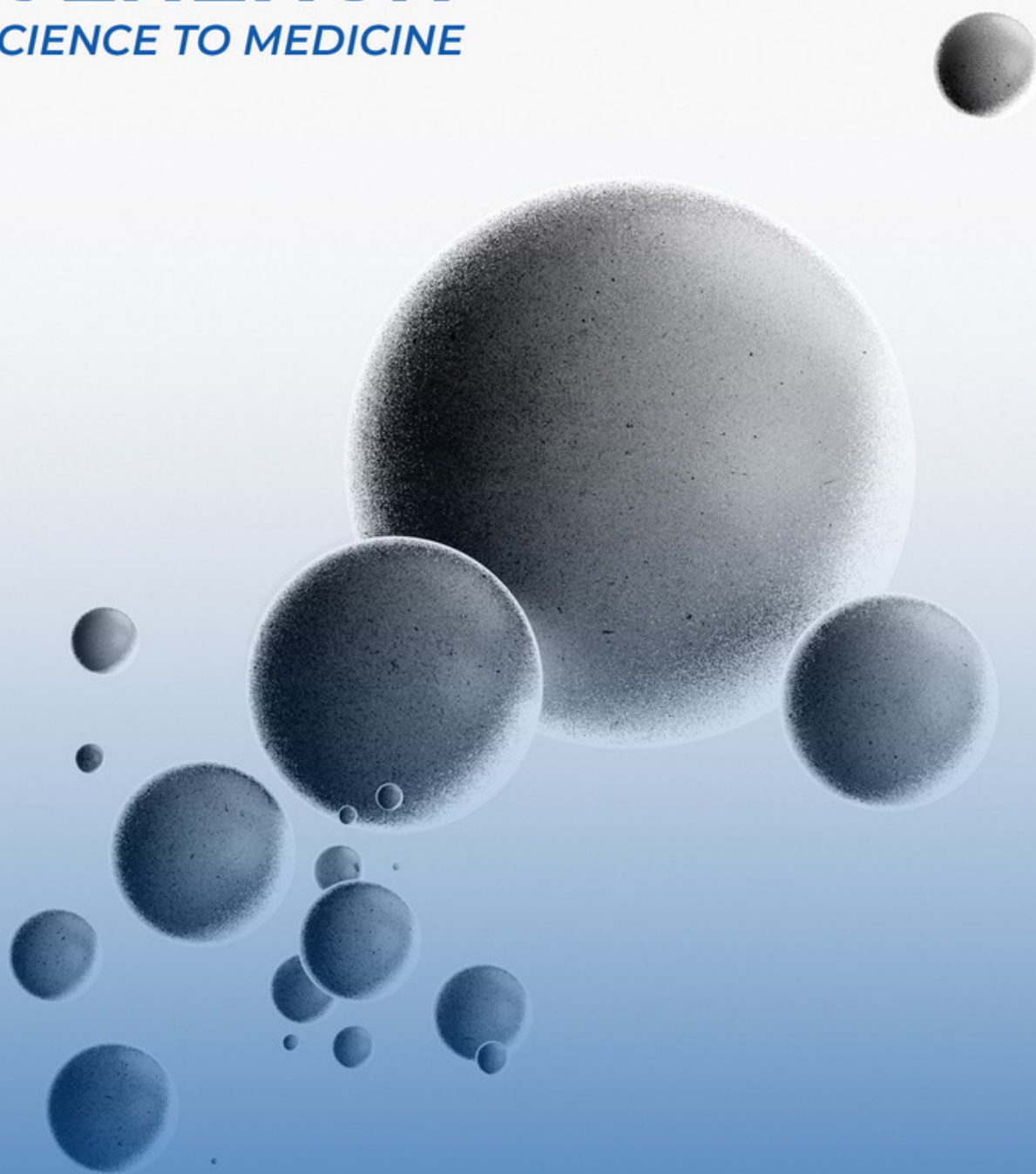
1. Gatell JM, Arribas JR, Domingo P, et al. Recomendaciones de GESIDA sobre la terapia antirretroviral en adultos infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2023;41(2):112-130. doi:10.1016/j.eimc.2023.01.002.
2. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression: ATLAS Week 48 Results. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e407-e417. doi:10.1016/S2352-3018(20)30053-6.
3. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression: FLAIR Week 48 Results. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1112-1123. doi:10.1056/NEJMoa1904398.
4. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance: ATLAS-2M 96-Week Results. *Lancet HIV*. 2021;8(11):e679-e689. doi:10.1016/S2352-3018(21)00259-X.
5. Madelain V, Le MP, Champenois K, et al. Impact of obesity on antiretroviral pharmacokinetics and immuno-virological response in HIV-infected patients: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1137-1146. doi:10.1093/jac/dkw527.
6. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, et al. Once-Monthly Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Is Noninferior to Daily Oral ART at Week 48 in Treatment-Naive Adults: FLAIR Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1211-1219. doi:10.1093/cid/ciaa554.

7. Davis JM, Rana A, Sax PE, Bares SH. Long-Acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in People With Human Immunodeficiency Virus With Adherence Challenges and Viremia: Current Data and Future Directions. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae557. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae557>.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



REGENERON[®]
SCIENCE TO MEDICINE



NUESTRO LEGADO
ES LA **INNOVACIÓN**

DAMOS FORMA AL
FUTURO DE LA ONCOLOGÍA

Dinámica de dispensación en España de ribociclib (Kisqali®) para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-

BORRÁS BLASCO J.¹, JIMÉNEZ MORALES A.^{2 3}, RODRÍGUEZ BARRIOS J.M.⁴

Fecha de recepción: 02/07/2025 Fecha de aceptación: 11/08/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600004>

1. Servicio de Farmacia. Hospital de Sagunto. Sagunto, España.
2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS). Granada, España.
4. Novartis Farmacéutica España

RESUMEN

Objetivo

Analizar la dinámica de dispensación de ribociclib en España para cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (CMM) HR+/HER2- y determinar la dosis media diaria recibida por los pacientes en la práctica clínica.

Métodos

Estudio de investigación en servicios de Farmacia Hospitalaria (FH) de centros nacionales, públicos y privados. La información se recogió mediante un formulario web cumplimentado por el FH, transcribiendo datos del registro de farmacia, incluyendo región, tipo de centro, número de comprimidos dispensados de ribociclib entre enero y marzo de 2024 y número de pacientes. El análisis estadístico fue descriptivo.

Resultados

Participaron 40 hospitales de 11 comunidades autónomas. El 98% de los centros utilizaba ribociclib para el tratamiento del CMM HR+/HER2-. De 2.420 pacientes diagnosticados, 718 (30%) recibieron ribociclib en el primer trimestre de 2024. El 83,4% de los pacientes recibieron el envase de 63 comprimidos de 200 mg. La dosis media diaria fue de 493 mg/día, el 82,2% de la dosis de inicio recomendada.

Conclusión

El estudio destaca la importancia de considerar la dosis real utilizada en la práctica clínica. La disponibilidad de ribociclib en comprimidos de 200 mg permite ajustar la dosis de manera flexible, minimizando el desperdicio de medicación. Esta característica tiene implicaciones económicas favorables en comparación con otros inhibidores de CDK4/6. Las estrategias que optimizan el uso de fármacos y reducen el desperdicio, como sucede con ribociclib, son fundamentales en el actual contexto de presión presupuestaria, especialmente en el caso de los tratamientos oncológicos.

Palabras clave: Ribociclib; Inhibidores CDK4/6; Cáncer de mama; Dosis media; Desperdicio medicación.

To analyze the dispensing dynamics of ribociclib in Spain for locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) HR+/HER2- and to determine the average daily dose received by patients in clinical practice

ABSTRACT

Objective

To analyze the dispensing dynamics of ribociclib in Spain for locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) HR+/HER2- and to determine the average daily dose received by patients in clinical practice.

Methods

Research study in hospital pharmacy services of national, public and private centers. Information was collected via a web form completed by the pharmacy service, transcribing data from pharmacy records, including region, type of center, number of ribociclib tablets dispensed between January and March 2024, and number of patients. Statistical analysis was descriptive.

Results

Forty hospitals from 11 autonomous communities participated. Overall, 98% of the centers used ribociclib for the treatment of MBC HR+/HER2-. Of 2,420 patients diagnosed, 718 (30%) received ribociclib in the first quarter of 2024. A total of 83.4% of patients received a 63-tablet pack of 200 mg. The average daily dose was 493 mg/day, 82.2% of the recommended starting dose.

Conclusion

The study highlights the importance of considering the actual dose used in clinical practice. The availability of ribociclib in 200 mg tablets allows for flexible dose adjustment, minimizing medication waste. This characteristic has favorable economic implications compared to other CDK4/6 inhibitors. Strategies that optimize drug use and reduce waste, as we can see with ribociclib, are fundamental in the current context of budget pressure, especially in the case of oncology treatments.

INTRODUCCIÓN

Según el último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre las cifras del cáncer en España, el cáncer de mama será el cáncer más frecuentemente diagnosticado en las mujeres en el año 2025, con un número estimado de nuevos casos de 37.682 ¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) el cáncer de mama fue la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en 2023 ².

El cáncer de mama avanzado o metastásico (CMM) sigue siendo una enfermedad incurable, con una mediana de supervivencia global (SG) de 3 años y una tasa de supervivencia a 5 años del 25% según datos globales del 2015 ³. La supervivencia está estrechamente ligada al subtipo de tumor, siendo el más frecuente, con el 70% de los casos, el tumor positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para receptores HER2 (HER2-) ⁴. Para este tipo de tumor, la terapia endocrina (TE) siempre ha sido el tratamiento de primera línea al reducir considerablemente la recurrencia y mortalidad; sin embargo, la resistencia intrínseca y adquirida a este tratamiento ha limitado en la mayoría de los casos la obtención de un beneficio prolongado. En los últimos años, los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (CKD) 4 y 6, en combinación con la TE, se han establecido como el tratamiento de referencia del CMM HR+/HER2- en vista de los beneficios observados en la SG, supervivencia libre de progresión (SLP) y el buen perfil de seguridad ^{5, 6}.

Ribociclib es un inhibidor CDK4/6, indicado para el tratamiento del CMM HR+/HER2- ⁷. Además, ha recibido la aprobación de la Comisión Europea para su uso en adyuvancia, aunque en España aún no tiene financiación pública en esta indicación. La eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE quedaron ampliamente demostradas en el programa de desarrollo clínico de fase III MONALEESA, independientemente de la TE, línea de tratamiento o estado menopáusico. El beneficio demostrado por ribociclib en CMM HR+/HER2- queda patente en las altas puntuaciones recogidas al aplicar la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO-MCBS) ⁸.

En pacientes pre-/perimenopáusicas, el tratamiento en primera línea con ribociclib alcanzó una puntuación de 5 (sobre un total de 5) en la escala ESMO-MCBS ⁹, basada en los resultados de ganancia en la SG de 10,7 meses [Hazard Ratio (HR): 0.76 (0.61-0.96)] y SLP de 10,8 meses [HR: 0.55 (0.44-0.69)] frente a TE, y en el retraso en el deterioro de la cali-

dad de vida de las participantes en el estudio MONALEESA-7 ¹⁰⁻¹³. En pacientes postmenopáusicas, el tratamiento en primera y segunda línea con ribociclib junto a letrozol o fulvestrant alcanza una puntuación de 4 en la escala ESMO-MCBS ¹⁴⁻¹⁵, basada en los resultados de ganancia en SG y SLP de los estudios MONALEESA-2 ¹⁶⁻¹⁹ y MONALEESA-3 ²⁰⁻²³, respectivamente. En MONALEESA-2 ribociclib en combinación con letrozol mostró una ganancia en la SG de 12,5 meses [HR: 0.76 (0.63-0.93)] y SLP de 9,3 meses [HR: 0.57 (0.46-0.70)] frente a letrozol. En MONALEESA-3, ribociclib en combinación con fulvestrant mostró una ganancia en la SG de 12,2 meses [HR: 0.73 (0.59-0.90)] y SLP de 7,7 meses [HR: 0.59 (0.48-0.73)] frente a fulvestrant. Además, ribociclib es el único inhibidor CDK4/6 con categoría 1 indicado en las guías NCCN 2025 para el tratamiento de primera línea en combinación con un inhibidor de la aromatasa ⁵. Las guías SEOM-GEICAM-SOLTI avalan con el más alto nivel de evidencia y grado de recomendación (I, A) el uso de ribociclib como tratamiento de primera línea del CMM HR+/HER2-, particularmente en combinación con la TE en diferentes perfiles de pacientes ²⁴. Los estudios de vida real disponibles hasta la fecha continúan ampliando la validez externa de los estudios fase III, corroborando los buenos resultados de ribociclib en la práctica clínica habitual ²⁵⁻²⁹.

Ribociclib está disponible en envases de 21 y 63 comprimidos de 200 mg. La dosis de inicio recomendada para pacientes metastásicas es de 600 mg/día (pautada en 3 comprimidos de 200 mg) durante 21 días, seguidos de 7 días sin tratamiento. Al igual que ocurre con muchos fármacos oncológicos, la dosificación de las terapias dirigidas puede requerir ajustes periódicos con el tiempo por razones de tolerabilidad. En el caso de ribociclib, las pautas de modificación de dosis recomendadas por ficha técnica son una primera reducción a 400 mg/día (2 comprimidos diarios), y una segunda reducción a 200 mg/día (1 comprimido diario).

La reducción de dosis de fármacos oncológicos orales genera un gasto económico considerable por paciente debido al desperdicio de comprimidos que no pueden reutilizarse al ajustar dosis sin cambiar la presentación comercial. Un estudio económico americano reciente con 22 agentes de quimioterapia así lo demuestra, abogando por estrategias de precios o desarrollo de dosis reutilizables entre otras medidas para minimizar el coste asociado al desperdicio ³⁰. Otro análisis económico se ha centrado en el uso de los inhibidores CDK4/6 en el tratamiento del

CMM HR+/HER2-³¹. Dicho estudio evidencia que el desperdicio de medicación asociado a las reducciones de dosis puede minimizarse considerablemente cuando el ajuste de la dosis se logra modificando el número de comprimidos administrados sin necesidad de una nueva prescripción. Los resultados mostraron que el tratamiento con ribociclib, a diferencia de palbociclib y abemaciclib, no supuso ningún desperdicio de medicación, puesto que su formulación única de 200 mg permite ajustar la dosis simplemente modificando el número de comprimidos, lo cual no es posible con abemaciclib y palbociclib.

En el contexto actual de incremento de costes sanitarios y limitación de recursos, el desperdicio de medicación es crítico para la sostenibilidad del sistema sanitario, especialmente en el ámbito de la oncología donde el coste de los fármacos sigue en creciente aumento³²⁻³³.

Este estudio tiene el objetivo de analizar la dinámica de dispensación de ribociclib (Kisqali®) para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2- en España durante el primer trimestre de 2024, y la dosis media diaria (mg) que reciben los pacientes en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de investigación en los servicios de Farmacia Hospitalaria (FH) en el que participaron centros nacionales con servicio de oncología, públicos y privados, y amplia cobertura geográfica y asistencial. La recogida de información se realizó a través de un formulario específico de recogida de datos, que debía de rellenar el Servicio de FH a partir de sus registros internos. La cumplimentación del cuestionario se realizó mediante entrevista CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing, por sus siglas en inglés) con soporte telefónico para garantizar la comprensión del flujo del formulario a cumplimentar. El formulario contenía los siguientes campos: 1) provincia y hospital; 2) ámbito público o privado; 3) número de camas; 4) número de comprimidos dispensados de ribociclib durante el primer trimestre de 2024 (de enero a marzo) y 5) número de pacientes a los que se dispensó la dosis. Puesto que este estudio no implicaba la recogida de datos de pacientes, estuvo exento de obtener un dictamen de un Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm).

Análisis estadístico

El análisis estadístico es puramente descriptivo. Se presentan las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así

como la media de las variables cuantitativas. Para determinar la dosis diaria de ribociclib por paciente, primero se calculó el total de mg multiplicando el número total de comprimidos dispensados por la concentración de cada presentación; esta cantidad total de mg se dividió entre el número total de pacientes a los que se dispensó el fármaco, obteniendo los mg totales por paciente; para obtener la dosis media diaria se dividió el total de mg por paciente entre el número de días de tratamiento en un trimestre. Finalmente, para analizar el porcentaje de aproximación a la dosis recomendada, se dividió la dosis media diaria entre la dosis de inicio obteniendo la tendencia a una reducción de dosis por razones de tolerabilidad. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico R Base (Windows), versión 4.4.1.

RESULTADOS

Características de los centros participantes

En el estudio participaron 40 hospitales de 11 comunidades autónomas (CCAA), 20 provincias y una población asistencial de 8.041.048 pacientes. Ocho hospitales (20%) eran centros privados, 4 de ellos situados en Barcelona. Las provincias se agruparon en 4 zonas: 1) zona norte: Orense, Barcelona, Lleida, Lugo y Cantabria; 2) zona centro: Madrid, Ávila, Burgos, Valladolid y Albacete; 3) zona sur: Sevilla, Jaén, Granada, Almería, Málaga, Islas Canarias; y 4) zona Levante: Alicante, Murcia, Valencia, Islas Baleares. Las Comunidades Autónomas con más provincias participantes fueron Andalucía y Castilla-León, con 5 y 3 provincias, respectivamente (Fig.1). Dieciocho¹⁸ centros participantes (45%) eran hospitales con más de 500 camas. La zona sur fue la zona con un mayor número de hospitales de más de 500 camas (91,7%) seguida por la zona norte (49,9%) (Fig. 2a). La zona

Figura 1. Distribución de provincias por zonas participantes

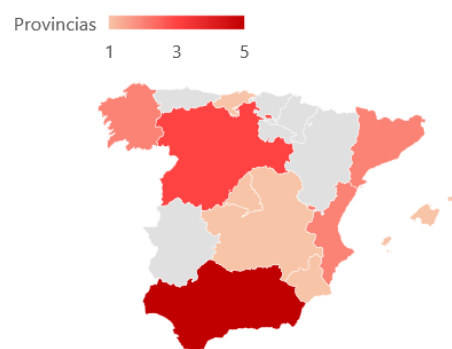
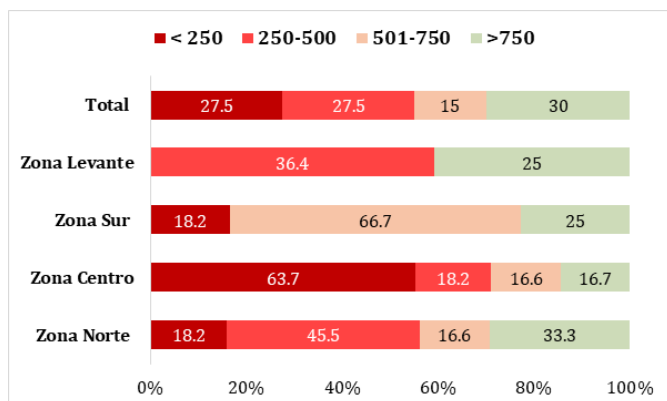
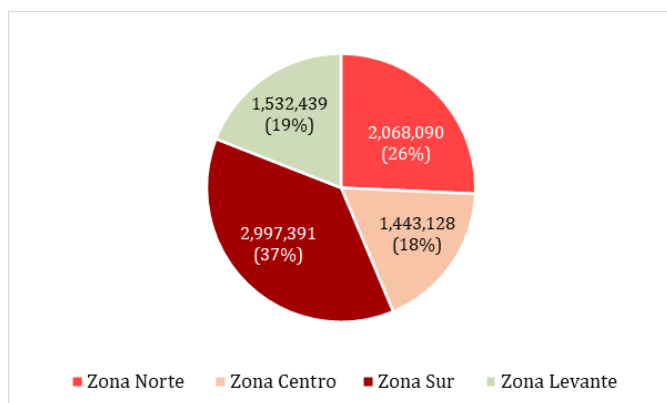


Figura 2a. Distribución de camas según zonas participantes**Figura 2b. Población asistencial según zonas participantes**

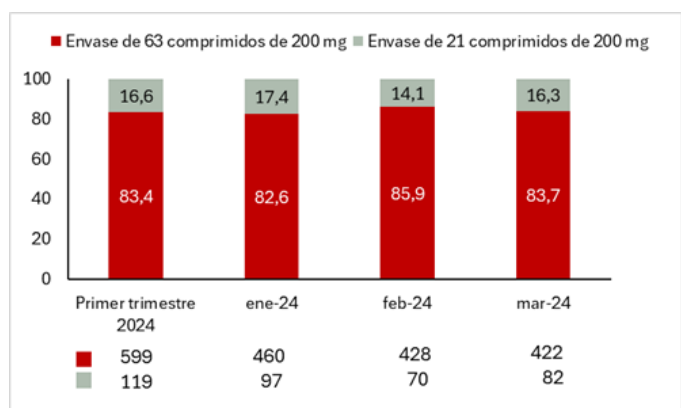
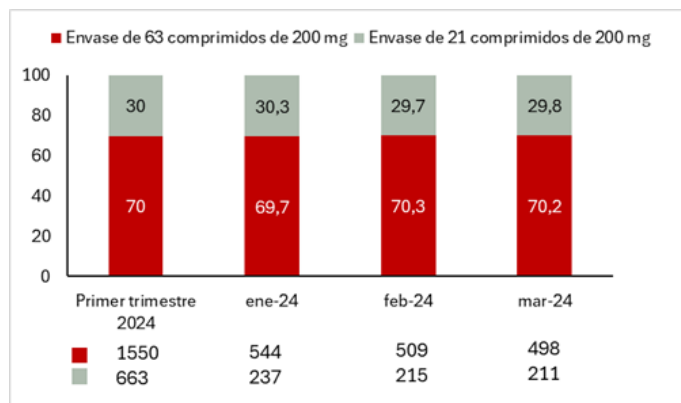
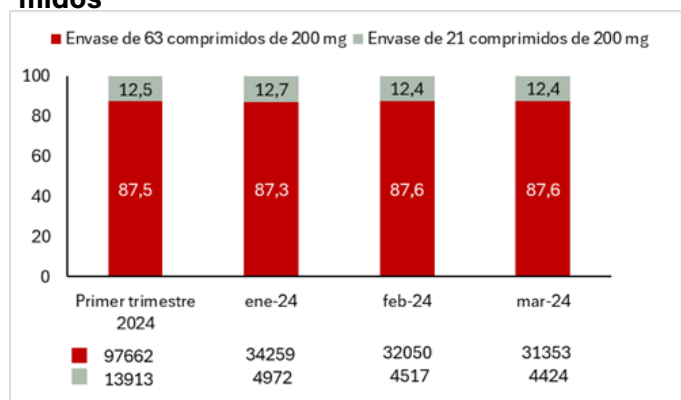
sur fue la zona de mayor población asistencial, seguida de la zona norte (Fig. 2b).

USO DE RIBOCICLIB EN LOS CENTROS

El 98% de los centros participantes utilizaba ribociclib como tratamiento para el CMM HR+/HER2-. De un total de 2.420 pacientes con diagnóstico de CMM HR+/HER2-, 718 pacientes (30%) recibieron ribociclib en el primer trimestre de 2024 -el 70% restante recibieron otras alternativas terapéuticas con indicación para el CMM HR+/HER2-. La distribución mensual de los pacientes tratados con ribociclib fue: enero (n=557, 32.6%), febrero (n=498, 31.6%), marzo (n=504, 31.3%). En el 83,4% de los pacientes se prescribió el envase de 63 comprimidos de 200 mg (Fig. 3a), constituyendo el 70% del total de envases dispensados que fue 2.213 (Fig. 3b). El número medio de envases de 21 comprimidos fue mayor que el de 63 comprimidos (Tabla 1). El total de comprimidos dispensados en el primer trimestre de 2024 fue de 111.575 (Fig. 3c).

Tabla 1. Número medio de envases de ribociclib por paciente en el primer trimestre de 2024

Tipo de envase	Primer trimestre de 2024	Enero 2024	Febrero 2024	Marzo 2024
63 comprimidos de 200 mg	2,6	1,2	1,2	1,2
21 comprimidos de 200 mg	5,6	2,4	3,1	2,6

Figura 3a. Porcentaje de pacientes que recibieron ribociclib en el primer trimestre de 2024**Figura 3b. Análisis de la prescripción de envases****Figura 3c. Análisis de la prescripción de comprimidos**

La dosis media diaria que recibieron los pacientes en el periodo de enero a marzo de 2024 fue de 493 mg/día, lo cual supone el 82,2% de la dosis de inicio recomendada. Por número de camas, los centros con un número > 600 camas, registraron una dosis media diaria de 492 mg, mientras que los centros con número de camas entre 300-600 y aquellos con <300 registraron unas dosis medias de 491 mg/día y 510 mg/día, respectivamente (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio realizado en 40 hospitales españoles muestra que el 30% de los pacientes con CMM HR+/HER2- recibieron ribociclib en el primer trimestre de 2024. La dosis media registrada fue de 493 mg/día, es decir, el 82,2% de la dosis de inicio recomendada. Al comparar nuestros resultados con los ensayos clínicos de ribociclib que reportan intensidad de dosis relativa, parece que nuestros pacientes reciben una dosis ligeramente superior del fármaco. En el desarrollo clínico de ribociclib, la mediana de intensidad de dosis de ribociclib reportada fue de 476,8 mg/día en MONALEESA-2¹⁸, y la intensidad de dosis relativa de ribociclib en los estudios MONALEESA-3²² y MONALEESA-7¹³ fue del 92,1% y 94%, respectivamente. Estos porcentajes se asemejan a los que se reportan en los ensayos clínicos de los demás inhibidores de CDK4/6³⁴⁻³⁷. Estos datos sugieren que la mayoría de los pacientes participantes en los ensayos clínicos recibieron el tratamiento a una dosis cercana a la dosis inicial recomendada, a pesar de las tasas de reducción de dosis observadas por acontecimientos adverso (AAs) (que oscilan entre 21% y 54%), lo que respalda la tolerabilidad del fármaco. Además, es importante señalar que el beneficio clínico de ribociclib se mantiene incluso cuando se producen modificaciones de dosis para manejar los posibles AAs³⁸. Otros estudios en vida real han analizado la SLP en los pacientes que requirieron reducciones de dosis en comparación con aquellos que no las necesitaron,

con el objetivo de evaluar si estas modificaciones afectaron a la efectividad del tratamiento. No se observó una disminución significativa de la SLP en los pacientes que recibieron dosis más bajas de ribociclib (400 mg o 200 mg), con una mediana de SLP de 12,2 meses en los pacientes sin reducciones de dosis, y de 19,2 y 22,1 meses en aquellos con reducciones tempranas y tardías, respectivamente²⁷. De forma similar, en un estudio diferente se observó que los pacientes que mantuvieron la dosis completa de 600 mg presentaron una mediana de SLP de 23,4 meses, mientras que aquellos que requirieron reducciones mostraron una mediana de 29,2 meses²⁵. Estos datos indican que las reducciones de dosis no afectaron negativamente a la efectividad de ribociclib en la población de estudio. Lógicamente, existen diferencias de diseño, metodológicas y poblacionales que limita la comparación directa de nuestros resultados con estos estudios. Además, la dosis media diaria como reportamos aquí no es equivalente a la intensidad de dosis, y no son directamente comparables. La mínima variabilidad de las dosis medias por paciente en función del número de camas del hospital que hemos observado en nuestro análisis podría ser debido a distintos perfiles de pacientes pero, a falta de datos individuales de esos pacientes, no podemos hacer ninguna interpretación concreta.

Comparando con datos de práctica clínica estructurada como los presentados en el estudio de Marineau et al., se observa que la intensidad relativa de dosis (RDI) media alcanzada en pacientes tratados con inhibidores CDK4/6 fue del 85%, con persistencia al tratamiento de hasta 44,2 meses en combinación con letrozol³⁹. Estos resultados son consistentes con lo hallado en nuestro estudio, donde la media de dosis diaria (493 mg/día) refleja una alta adherencia, y refuerzan la conclusión de que las modificaciones de dosis no comprometen la efectividad cuando el seguimiento es adecuado. Además, estos datos subrayan la importancia de modelos farmacéuticos centrados en el paciente como los estándares ASCO/NCODA para optimizar el uso de terapias orales antineoplásicas³⁹.

Los estudios observacionales publicados muestran una tasa de reducción de dosis por razones de tolerabilidad que oscilaron entre un 32% y un 58%, ligeramente superiores a las reportadas en los ensayos clínicos^{25, 26, 28}. Un análisis realizado en vida real en Italia indicó una dosis media de 475, 31 mg/día durante 12 meses³¹. En la misma línea, los resultados obtenidos en Portugal indicaron una dosis me-

Tabla 2. Dosis media diaria de ribociclib en el primer trimestre de 2024 según número de camas

Número de camas	Dosis media diaria	Número de pacientes	Número de centros
> 600	492 mg/día	515	17
300-600	491 mg/día	136	11
Hasta 300	510 mg/día	67	12

día de ribociclib de 488,4 mg/día durante el primer año de tratamiento ⁴⁰. A pesar de estas reducciones, los resultados son consistentes en demostrar que la reducción de dosis de ribociclib no compromete la efectividad del fármaco.

Los datos recogidos en ensayos clínicos y en vida real demuestran que las dosis utilizadas están por debajo de las referenciadas en la ficha técnica. Disponer de envases que permitan adaptarse a la dosificación real puede suponer un beneficio económico significativo para el sistema sanitario, ya que evita el desperdicio de comprimidos previamente adquiridos. En este sentido, ribociclib, con dos presentaciones de comprimidos de 200 mg, presenta una excelente adaptación a las necesidades reales y permite reducir la dosis sin desechar envases, disminuyendo los costes del tratamiento farmacológico. Esto se puso de manifiesto en el estudio italiano previamente mencionado en el que se analizó el uso de fármacos en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2- y el impacto económico de la reducción de dosis en términos de desperdicio de medicación ³¹. La reducción de dosis en el 22,1% de los pacientes tratados con ribociclib no supuso un desperdicio de la medicación, ni gastos asociados, a diferencia de lo observado en pacientes tratados con palbociclib y abemaciclib ³¹. Estudios previos en poblaciones de EE. UU. ⁴¹ y una revisión sistemática de estudios farmacogenómicos de inhibidores CDK4/6 ⁴², también demostraron que la disminución de dosis de ribociclib se logra ajustando el número de comprimidos consumidos sin generar desperdicio de medicación ya que los comprimidos no utilizados pueden administrarse en ciclos posteriores.

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones, principalmente relacionadas con la metodología. La transcripción de los datos desde el registro de farmacia puede dar lugar a errores de transcripción. A pesar del soporte telefónico, existe la posibilidad de que algunos participantes interpretaran el cuestionario o las instrucciones de manera diferente, lo que puede introducir inconsistencias en las respuestas. Otra limitación es el corto periodo de tiempo en el que se recogen los datos, de solo 3 meses, que vuelve necesario un seguimiento más a largo plazo. Por último, se trata de un análisis descriptivo de datos recabados a partir de las bases de datos administrativas de los servicios de farmacia de los centros participantes, con lo que no se dispone del detalle de las características clínicas de los pacientes. Sin embargo, nuestro estudio es uno de los pocos análisis

en vida real del uso de ribociclib y el primero de estas características en España. Se trata de un análisis con una metodología incipiente, pero que puede ser de enorme utilidad para corroborar datos sugeridos en estudios previos y ayudar a la toma de decisiones en la práctica clínica habitual para potenciales ahorros en el sistema sanitario. Otra fortaleza del presente estudio es el número de centros incluidos en el análisis y sus características, con una población asistencial de 8.041.048 pacientes, y el número de participantes de los que se obtiene la información analizada.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio proporcionan información sobre la dinámica de dispensación de ribociclib en España para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HR+/HER2-. En los 40 centros participantes, el 30% de los pacientes de este perfil recibieron ribociclib durante el primer trimestre de 2024, con una dosis media diaria de 493 mg/día. Esta dosis es ligeramente inferior a la observada en ensayos clínicos, lo que sugiere ajustes de dosis en la práctica clínica real. La flexibilidad en la dosificación de ribociclib, facilitada por su presentación única de 200 mg, permite un ajuste preciso e individualizado de las dosis, lo que resulta en una significativa reducción del desperdicio de medicación en comparación con otros inhibidores CDK4/6 disponibles. Esta característica no solo optimiza la adherencia y eficacia clínica, sino que también ofrece beneficios económicos considerables al minimizar los costes asociados al desperdicio, contribuyendo a un uso más eficiente de los recursos sanitarios en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en España.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por Novartis.

CONFLICTOS DE INTERÉS

JB-B y AJ-M declaran no tener conflictos de interés. JMRB es empleado a tiempo completo de Novartis Farmacéutica.

AGRADECIMIENTOS

El apoyo editorial y de redacción médica durante la preparación del manuscrito ha sido proporcionado por Isabel Caballero y Alicia Subtil-Rodríguez de Evidenze Health España S.L.U., financiado por Novartis.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2025, 2025.
2. (INE). INdE. Estadística de Defunciones según la causa de muerte.
3. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report ^{2005, 2015}. *Breast*. 2018; 39: 131-38.
4. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32: 1475-95.
5. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2025.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020; 31: 1623-49.
7. Ficha técnica Kisqali 200 mg. Última renovación: abril 2022. https://cimaampses/cima/pdfs/es/ft/1171221001/FT_1171221001htmlpdf.
8. ESMO. ESMO-MCBS Scorecard (Ribociclib). . 2025.
9. ESMO-MCBS Scorecards for ribociclib based on MONALEESA-7.
10. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920943065.
11. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381: 307-16.
12. Lu Y-S, Im S-A, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*. 2022; 28: 851-59.
13. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 904-15.
14. ESMO-MCBS Scorecards for ribociclib based on MONALEESA-2.
15. ESMO-MCBS Scorecards for ribociclib based on MONALEESA-3.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386: 942-50.
17. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1738-48.
18. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29: 1541-47.
19. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018; 170: 535-45.
20. Fasching PA, Beck JT, Chan A, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. *Breast*. 2020; 54: 148-54.
21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 514-24.
22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2465-72.
23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021; 32: 1015-24.
24. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer ²⁰²². *Clin Transl Oncol*. 2023; 25: 2665-78.
25. Fernandez-Cuerva C, Chinchilla-Alarcon T, Alcaraz-Sanchez JJ. Real-world effectiveness of ribociclib in metastatic breast cancer patients: Does dose affect survival? *J Oncol Pharm Pract*. 2023; 29: 1619-27.

- 26.** Garcia-Trevijano Cabetas M, Lucena Martinez P, Jimenez Nacher I, et al. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharm.* 2021; 43: 893-99.
- 27.** Kristensen KB, Thomsen IMN, Berg T, et al. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER+ HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 188: 799-809.
- 28.** Rath S, Elamathi P, Parab P, et al. Efficacy and safety of palbociclib and ribociclib in patients with estrogen and/or progesterone receptor positive, HER2 receptor negative metastatic breast cancer in routine clinical practice. *PLoS One.* 2021; 16: e0253722.
- 29.** Suzuki DA, Morelle AM, de Brito ML, et al. Real-World Evidence of Ribociclib Plus Aromatase Inhibitors as First-Line Treatment in Advanced Breast Cancer: The BrasiLEEira Study. *JCO Glob Oncol.* 2024; 10: e2300484.
- 30.** Lam M, Olivier T, Haslam A, et al. Cost of Drug Wastage From Dose Modification and Discontinuation of Oral Anticancer Drugs. *JAMA Oncol.* 2023; 9: 1238-44.
- 31.** Palladino S, Perrone V, Giacomini E, et al. Real-world analysis of the economic and therapeutic burden in advanced breast cancer patients in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023; 23: 1041-48.
- 32.** Godman B, Hill A, Simoens S, et al. Potential approaches for the pricing of cancer medicines across Europe to enhance the sustainability of healthcare systems and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021; 21: 527-40.
- 33.** Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, et al. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer.* 2020; 129: 41-49.
- 34.** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425-39.
- 35.** Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925-36.
- 36.** Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3638-46.
- 37.** Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2875-84.
- 38.** Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2021; 125: 679-86.
- 39.** Marineau A, St-Pierre C, Lessard-Hurtubise R, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor treatment use in women treated for advanced breast cancer: Integrating ASCO/NCODA patient-centered standards in a community pharmacy. *J Oncol Pharm Pract.* 2023; 29: 1144-53.
- 40.** Gosalbez Pequeno BE, Matos ALV, Nogal Dias AM, et al. 451P Breast Cancer Lighthouse study: 1 year follow-up results of ribociclib treatment patterns and clinical outcomes in a real-world Portuguese cohort. *Annals of Oncology.* 2023; 34: S371.
- 41.** Biskupiak J, Oderda G, Brixner D, et al. Quantification of Economic Impact of Drug Wastage in Oral Oncology Medications: Comparison of 3 Methods Using Palbociclib and Ribociclib in Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019; 25: 859-66.
- 42.** Zhu L, Wang M, Luo X, et al. Pharmacoeconomic evaluations of CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy for advanced hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) breast cancer: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2022; 10: 233.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Evaluación de la Implementación de un Programa de Monitorización Farmacocinética de Voriconazol en Pacientes Hematológicos

TORRANO BELMONTE P., MANRESA RAMÓN N., NÁJERA PÉREZ M. D., FRUCTUOSO GONZÁLEZ L.

Hospital General Universitario José M Morales Meseguer. Murcia. España.

Fecha de recepción: 27/02/2025 Fecha de aceptación: 26/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600005>

RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas. La monitorización farmacocinética (MF) de voriconazol es una herramienta esencial para optimizar la terapia en estos pacientes.

Objetivos: Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de la implementación de un programa de MF de voriconazol en la seguridad del fármaco y la optimización de la dosificación en pacientes hematológicos.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas que recibieron voriconazol. Los niveles de voriconazol se midieron utilizando el ensayo ARK Voriconazole II Assay, y los ajustes de dosis se realizaron según los rangos terapéuticos predefinidos (1-4 mcg/mL). Se realizaron análisis estadísticos con SPSS v28, aplicando pruebas no paramétricas.

Resultados: Se analizaron un total de 42 muestras de sangre de 32 pacientes. Se alcanzaron niveles terapéuticos en el 57,14% mientras que el 28,57% fueron supratrapéuticos y el 9,52% infratrapéuticos. El peso estuvo significativamente asociado con los niveles ($p=0,032$), mientras que la edad y la vía de administración no lo estuvieron. El 82% de los efectos adversos ocurrieron en niveles supratrapéuticos. Nuestras recomendaciones llevaron a modificaciones de dosis en el 40,47% de los casos, con una tasa de aceptación del 88,10%.

Conclusiones: La MF de voriconazol ha demostrado ser una estrategia viable para mejorar la seguridad. El 82% de los efectos adversos ocurrieron con niveles superiores a 4 mcg/mL, destacando el valor de la monitorización como herramienta predictiva. Además, destacamos la alta aceptación (88%) de la intervención farmacéutica.

Palabras clave: Voriconazol, farmacocinética, neoplasias hematológicas, antifúngicos, seguridad.

Evaluation of the Implementation of a Voriconazole Pharmacokinetic Monitoring programme in Hematological Patients

ABSTRACT

Background: Invasive fungal infections (IFI) are a significant cause of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. Voriconazole therapeutic drug monitoring (TDM) is an essential tool to optimize therapy in these patients.

Objectives: This study aimed to evaluate the impact of implementing a voriconazole TDM program on drug safety and dose optimization in hematologic patients.

Methods: A prospective study was conducted on hospitalized patients with hematologic malignancies receiving voriconazole. Voriconazole levels were measured using the ARK Voriconazole II Assay, and dose adjustments were made according to predefined therapeutic ranges (1–4 mcg/mL). Statistical analyses were performed using SPSS v28, applying non-parametric tests.

Results: A total of 42 blood samples from 32 patients were analyzed. Therapeutic levels were achieved in 57.14%, while 28.57% were supratherapeutic and 9.52% subtherapeutic. Weight was significantly associated with voriconazole levels ($p=0.032$), whereas age and route of administration were not. Adverse effects occurred in 82% of cases with supratherapeutic levels. Our recommendations led to dose modifications in 40.47% of cases, with an acceptance rate of 88.10%.

Conclusions: Voriconazole TDM has proven to be a viable strategy to improve drug safety. Adverse effects occurred in 82% of cases with levels above 4 mcg/mL, highlighting the value of monitoring as a predictive tool. Additionally, we emphasize the high acceptance rate (88%) of the pharmacist's intervention.

Keywords: Voriconazole, pharmacokinetics, hematologic malignancies, antifungals, safety.

INTRODUCCIÓN

La monitorización farmacocinética de fármacos (MF) tiene el potencial de mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos adversos, especialmente en pacientes con enfermedades hematológicas malignas. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) han aumentado su incidencia en los últimos años. Los datos extraídos de más de 120 países incluyen conclusiones en las que se indica que anualmente, más de 2 millones de personas desarrollan aspergilosis invasiva en el contexto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuidados intensivos, cáncer de pulmón o malignidades hematológicas, con una mortalidad anual cruda entre el 30% y el 85%^{1,2}. Los fármacos antifúngicos para el tratamiento y la profilaxis son componentes esenciales en el manejo y la prevención de las IFI en pacientes hematológicos. Sin embargo, pueden perder eficacia debido a las interacciones medicamentosas, la farmacocinética variable y el desarrollo de resistencias. La MF ha surgido como una estrategia valiosa para abordar estos desafíos, especialmente en la terapia con triazoles^{1,3}.

Uno de los fármacos más utilizados para tratar las infecciones fúngicas es el voriconazol. Los pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con malignidades hematológicas, están en riesgo de sufrir estas enfermedades. Integrar la MF en la práctica clínica es una de las herramientas más valiosas que los farmacéuticos pueden ofrecer tanto para el tratamiento como para la prevención de las IFI, contribuyendo a terapias más seguras, eficaces y personalizadas.

El voriconazol es un triazol de segunda generación aprobado en España para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, la candidemia en pacientes no neutropénicos, enfermedades invasivas causadas por *Candida* (incluyendo *C. krusei*) resistentes al fluconazol, infecciones graves causadas por *Scedosporium* spp. y *Fusarium* spp., y como profilaxis de enfermedades fúngicas graves en trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) de alto riesgo⁴. La eficacia del voriconazol está bien documentada, pero es importante reconocer que varios factores pueden influir en su concentración plasmática. Estos incluyen la biodisponibilidad oral, la farmacocinética no lineal, el metabolismo hepático, los polimorfismos genéticos en CYP2C9 y CYP2C19, y las interacciones medicamentosas debido a su metabolismo en CYP3A4. Dadas estas complejidades, la MF debería implementarse en la mayoría de los hospitales para pacientes hematológicos³. Las concentraciones plas-

máticas de fármacos han demostrado jugar un papel crucial tanto en la eficacia como en la toxicidad. Las concentraciones mínimas de voriconazol superiores a 1 mcg/mL han mostrado una eficacia similar a las concentraciones superiores a 5,5 mcg/mL. Además, las concentraciones de voriconazol superiores a 5,5 mcg/mL se han asociado con toxicidades neurológicas y hepáticas⁵⁻⁷.

A pesar de la creciente evidencia que respalda los beneficios de la MF del voriconazol, la implementación de esta práctica en entornos clínicos reales sigue siendo limitada. Este estudio tiene como objetivo proporcionar los primeros resultados sobre la implementación de la MF del voriconazol en pacientes hematológicos en nuestro hospital, evaluando su impacto en la seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio prospectivo, revisamos a pacientes hospitalizados con malignidades hematológicas durante el periodo de enero a diciembre de 2023 que tenían al menos una determinación sanguínea de voriconazol. Los criterios de inclusión para nuestro estudio fueron: pacientes con malignidad hematológica, mayores de 18 años y en tratamiento con voriconazol, ya sea por vía oral o intravenosa. Recopilamos todos los pacientes posibles que cumplieron estos criterios durante dicho periodo.

Los pacientes hematológicos en tratamiento con voriconazol durante su hospitalización recibieron monitorización rutinaria de fármacos como parte de su atención estándar. Todos los datos clínicos y de laboratorio fueron recolectados, asegurando un estricto cumplimiento de los protocolos de anonimato. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de nuestro hospital, adhiriéndose a los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki.

La monitorización de voriconazol generalmente se realizaba al tercer día de tratamiento, una vez que el paciente había recibido la dosis de carga y las dosis de mantenimiento subsecuentes, alcanzando el estado estacionario (tras 48 h). En casos donde no se administró una dosis de carga, se solicitaba la monitorización del fármaco siete días tras inicio. La extracción de sangre se realizaba 30 minutos antes de la administración de la siguiente dosis. El tiempo de la última dosis de administración de voriconazol y el tiempo exacto de la toma de la muestra de sangre eran registrados rutinariamente. Los niveles de

monitorización eran solicitados por los médicos del departamento del Servicio de Hematología o por los farmacéuticos del hospital. Posteriormente, la muestra de sangre era enviada al departamento de Análisis Clínicos del hospital de referencia de la ciudad. La determinación analítica se realizó utilizando el ARK Voriconazole II Assay (8), que emplea una técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo para la determinación cuantitativa de voriconazol en suero humano utilizando analizadores automáticos. Los límites de detección del dispositivo analítico eran 0,5 – 16,0 µg/mL. El resultado se obtenía entre las 48 y 72 horas del envío de la muestra y se registraba electrónicamente en el programa de análisis (Modulab®). Una vez obtenidos los resultados analíticos, procedíamos a elaborar un informe farmacocinético indicando la adecuación de la dosificación o si precisaba ajuste posológico. Además, dicho informe se adjunta al programa de prescripción electrónica (MIRA®).

El régimen estándar de dosificación oral consiste en una dosis de carga de 400 mg dos veces al día el primer día, seguida de 200 mg dos veces al día. Para la administración intravenosa, se administra una dosis de carga de 6 mg/kg dos veces al día, seguida de 4 mg/kg dos veces al día. Todas las dosis se basan en el peso corporal real del paciente.

En nuestra institución, nos adherimos a un rango terapéutico conservador de voriconazol entre 1 mcg/mL y 4 mcg/mL. Este rango está basado en las recomendaciones del Subcomité de Susceptibilidad Antifúngica del Clinical and Laboratory Standards Institute^{9,10} así como en nuestro protocolo interno. Los ajustes de dosis se realizaban de acuerdo con el estado clínico del paciente, en consulta con los médicos tratantes y guiados por nuestras pautas de modificación de dosis¹⁰. Estas pautas de ajuste de dosis son las siguientes (tabla 1), basadas en los datos de Perreault et al., John et al. y Chau et al.^{3,10,11}.

Si el nivel del fármaco voriconazol se encontraba dentro del rango terapéutico, recomendamos volver a realizar la monitorización una semana después o según la clínica del paciente. Sin embargo, si el nivel del fármaco no se encontraba dentro del rango terapéutico, se realizaba el ajuste de dosis y recomendábamos volver a realizar la monitorización después de 72 horas.

Nuestro análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SPSS v28. Comprobamos la no normalidad de nuestra muestra, por lo que decidimos utilizar pruebas no paramétricas para muestras independientes, como la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró sig-

nificativa una p-valor <0,05. Todos los datos fueron recolectados en una base de datos de Excel®.

RESULTADOS

Nuestros primeros resultados durante un año de estudio, después de la implementación del programa, se analizaron un total de 42 muestras de sangre de 32 pacientes con enfermedades hematológicas. Las características basales y de admisión se representan en la tabla 2. Todos los pacientes recibieron tratamiento con voriconazol, ya sea oral o intravenoso. De las 42 muestras, 30 muestras (71,42%) fueron obtenidas durante la terapia oral, mientras que 12 muestras (28,57%) fueron obtenidas durante la terapia intravenosa.

Se aislaron especies fúngicas en el 37,50% de las muestras microbiológicas, y la mayoría de los resultados (58,00%) fueron causados por *Aspergillus fumigatus*. La indicación para el voriconazol podría ser tanto para profilaxis como para tratamiento. Para el tratamiento, existen tres estrategias no exclusivas: tratamiento empírico para pacientes neutropénicos febril, tratamiento preventivo (basado en pruebas diagnósticas de laboratorio y radiológicas tempranas) y tratamiento de primera línea dirigido (para IFI probadas o probables)¹². En la tabla 3 se muestra el número de pacientes y el porcentaje correspondiente.

Durante el proceso de monitorización, se encontró que 24 muestras (57,14%) estaban dentro del rango terapéutico de voriconazol (1-4 mcg/mL). Además, 12 muestras (28,57%) superaron el límite superior del rango terapéutico, con concentraciones que variaban entre 4,17 y 12,17 mcg/mL. Además, 4 muestras (9,52%) presentaron niveles infraterapéuticos, con concentraciones que iban de 0,4 a 0,78 mcg/mL. Cabe mencionar que 2 muestras (4,76%) dieron resultados erróneos por problemas en la técnica analítica (gráfica 1).

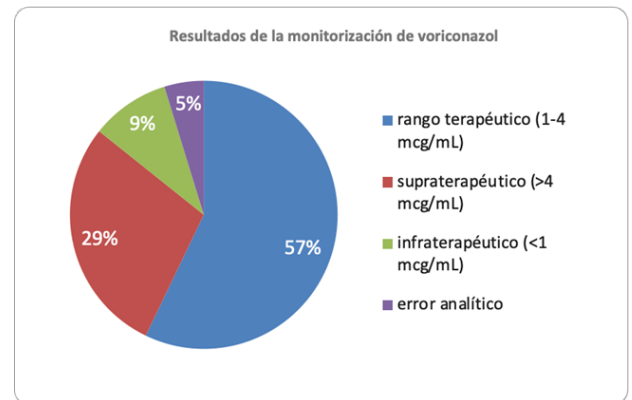
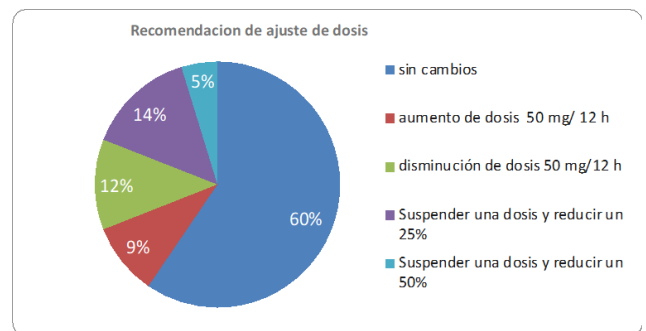
Después de la determinación de los niveles plasmáticos, los farmacéuticos hospitalarios proporcionaron diversas recomendaciones al equipo de clínicos respecto a los ajustes de dosificación de voriconazol. Entre las recomendaciones (gráfica 2), el 59,53% sugirió mantener la misma dosis. En el 9,52% de los casos, la recomendación fue aumentar la dosis en 50 mg cada 12 horas, mientras que en el 11,90% de los casos, la recomendación fue reducir la dosis en 50 mg cada 12 horas. Además, casi en el 20% de las recomendaciones, por niveles supratrapéuticos, recomendamos suspender una dosis y reducir las siguientes el porcentaje que correspondiera según el

Tabla 1. Guía de ajuste de dosis de voriconazol según niveles en sangre.

Niveles de voriconazol (mcg/mL)	Intervenciones
0,0 – 0,6	Aumentar dosis 100 mg
0,7 – 0,9	Aumentar dosis 50 mg
1- 4	Nivel en rango. No cambios
4,1 – 5,5	Disminuir dosis 50 mg
5,6 – 7,9	Suspender una dosis y reducir las siguientes dosis un 25%
> 8	Suspender una dosis y reducir las siguientes dosis un 50%

Tabla 2. Descripción de los pacientes

Características de los pacientes	N= 32 pacientes
Mediana de edad	62 años (41-69)
Masculino	55 %
Femenino	45 %
Peso	
Bajo peso (< 60 kg)	17%
Peso medio (=60 y <80 kg)	58%
Alto peso (> o = 80 kg)	25%
Indicaciones de monitorización	
Inicio con dosis de carga	91%
Inicio sin dosis de carga	9%
Diagnóstico	
Leucemia mieloide aguda	41 %
Síndrome mielodisplásico	23 %
Linfoma de células B	17 %
Linfoma Burkitt	6 %
Linfoma de células T	6 %
Linfoma cerebral	6 %
Vía de administración	N=42 muestras
Intravenosa	28,57 % (12)
Oral	71,42 % (30)

Gráfica 1. Diagrama de resultados de la monitorización de voriconazol**Gráfica 2. Diagrama de recomendación de ajuste de dosis****Tabla 3. Indicaciones de voriconazol y las especies aisladas**

Especies fúngicas	% (N)
Aspergillus fumigatus	58,00% (7)
Aspergillus flavus	16,66% (2)
Aspergillus glaucus	8,33% (1)
Candida krusei	8,33% (1)
Candida albicans	8,33% (1)
Indicación de voriconazol	
Profilaxis	23,00%
Tratamiento empírico	29,50%
Tratamiento anticipado	10,00%
Tratamiento dirigido	37,50%

nivel. Cabe destacar que el 88,10% de las recomendaciones realizadas por los farmacéuticos del hospital fueron aceptadas por los médicos.

Decidimos analizar si existían diferencias significativas entre los niveles de voriconazol, la vía de administración, la edad y el peso. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre los niveles de voriconazol y la edad o la vía de administración, con $p = 0,253$ y $0,180$, respectivamente. Sin embargo, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de voriconazol y el peso del paciente ($p = 0,032$). Para conocer en qué grupo existía la diferencia (bajo, medio o alto), realizamos la prueba de Mann-Whitney U entre dos grupos, pero aplicando la corrección de Bonferroni, donde α era $0,0167$, en lugar de $0,05$. Nuestros resultados mostraron que los pacientes con mayor peso tenían niveles sanguíneos de voriconazol más altos.

En nuestro estudio, se documentaron un total de 17 eventos adversos, y clasificamos estos eventos en función de las concentraciones correspondientes de voriconazol encontradas en las muestras de sangre. En la gráfica 3, clasificamos los eventos adversos encontrados en nuestros pacientes. Los eventos adversos asociados con concentraciones supratrapéuticas (>4 mcg/mL, que variaban entre $4,17$ y $9,37$ mcg/mL) fueron el 82,36% (14 eventos) e incluyeron: alucinaciones, hepatotoxicidad, delirio, insuficiencia renal e hipokalemia. Dentro del rango terapéutico ($1-4$ mcg/mL), se observaron un total de 3 (17,64%) eventos adversos en nuestro estudio, todos ellos de hepatotoxicidad.

Estos hallazgos indican que la mayoría de los eventos adversos estuvieron asociados con concentraciones supratrapéuticas de voriconazol.

DISCUSIÓN

La implementación de la monitorización farmacocinética de voriconazol en nuestra institución ha planteado desafíos, incluidos la estandarización de

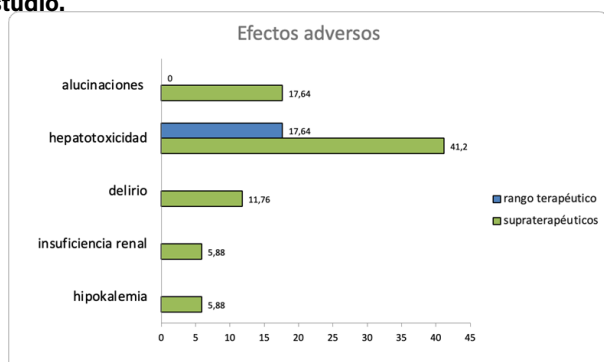
procedimientos, la educación continua para el personal clínico y la necesidad de determinar los niveles en una instalación externa. Sin embargo, los primeros resultados indican que este enfoque no solo mejora la seguridad del tratamiento, sino que también optimiza la dosificación, minimizando las complicaciones relacionadas con concentraciones del fármaco fuera del rango terapéutico. Los resultados iniciales de la implementación de la MF de voriconazol en nuestra institución indican que, mediante ajustes adecuados de la dosis basados en los niveles plasmáticos, se ha logrado un mejor control de las concentraciones terapéuticas y podemos mejorar nuestra gestión en la reducción de eventos adversos, particularmente aquellos asociados con concentraciones supratrapéuticas.

En un estudio realizado en pacientes hematólogicos como los nuestros, no se encontró correlación entre el peso, la función renal, los niveles de bilirrubina y la edad. Por estas razones, es difícil predecir la concentración de voriconazol sin monitorizar sus concentraciones¹³. Sin embargo, en nuestro estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de voriconazol y el peso del paciente, obteniendo que los pacientes con mayor peso tienen niveles más altos de voriconazol.

La asociación entre la respuesta clínica al voriconazol y las concentraciones séricas se ha demostrado principalmente mediante análisis retrospectivos y algunas evaluaciones prospectivas. Estos estudios han mostrado que los niveles de fármaco entre $0,72$ mcg/mL y $2,2$ mcg/mL están vinculados a un menor riesgo de fracaso del tratamiento^{1,5,14,15}. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis sobre este tema concluyeron que, con base en la evidencia actual, un umbral de ≥ 1 mcg/mL es el mejor predictor de respuesta al tratamiento¹⁶. Un estudio retrospectivo en pacientes con enfermedades hematológicas identificó el éxito del tratamiento con voriconazol a concentraciones superiores a 2 mcg/mL¹³.

El voriconazol tiene varios efectos secundarios: hepatotoxicidad, toxicidad dermatológica, neurotoxicidad, toxicidad ocular, toxicidad ósea y otros como nefrotoxicidad o toxicidad cardiovascular³. Efectos como la neurotoxicidad y hepatotoxicidad se han asociado con niveles supratrapéuticos^{13,15}. Un metaanálisis concluyó que los niveles de voriconazol superiores a $6,0$ mcg/mL fueron el mejor predictor de toxicidad¹⁶. Las alteraciones visuales están relacionadas con la dosis, e incluyen visión borrosa, fotofobia o alteración de la percepción. Esta toxicidad es tempo-

Gráfica 3. Clasificación de los efectos adversos en nuestro estudio.



ral y se resuelve sin interrumpir la terapia³. La hepatotoxicidad se presenta como transaminasas elevada e hiperbilirrubinemia. Algunos datos sugieren que esta toxicidad está relacionada con niveles supratrapéuticos, y la discontinuación del tratamiento puede resultar en la normalización³. El exantema, el prurito y la fotosensibilidad son manifestaciones de la toxicidad dermatológica. En exposiciones prolongadas, se han reportado casos de carcinoma espinocelular y melanoma^{17,18}. La toxicidad neurológica, como agitación, mareos, confusión y ansiedad, se ha informado como síntomas de neurotoxicidad, y parece estar asociada con concentraciones superiores a 5,5 mcg/mL⁵. Se ha informado periostitis y concentraciones elevadas de flúor sérico en casos de uso prolongado. La discontinuación parece normalizar esta condición^{3,19}.

Nuestro estudio prospectivo unicéntrico tiene varias limitaciones. Una de las limitaciones es el pequeño tamaño de la cohorte que presentamos, pero en un futuro cercano intentaremos ampliarla en cuanto mejoremos nuestro programa de MF. La otra limitación corresponde con las barreras para implementar el programa de MF de voriconazol en nuestro centro. El laboratorio de procesamiento está fuera de nuestro hospital, lo que nos provoca un retraso de 2 a 3 días en obtener la concentración sérica de voriconazol y realizar los ajustes de dosis posteriores.

Para los pacientes con concentraciones mínimas inferiores a 1 mcg/mL, se deben considerar ajustes de dosis para alcanzar concentraciones más altas de voriconazol y mejorar la efectividad. En los casos en que los pacientes experimenten efectos secundarios como alucinaciones o alteraciones visuales, se debe considerar fuertemente la monitorización del fármaco. Además, se necesitan más investigaciones para establecer un consenso sobre las prácticas de monitorización de fármacos y definir un rango terapéutico para el voriconazol. Esto ayudará a optimizar los resultados del tratamiento y garantizar un uso seguro y efectivo del medicamento. Por lo tanto, la monitorización terapéutica de fármacos debe ser considerada para todos los pacientes hematológicos tan pronto como se logre el estado de equilibrio para optimizar los resultados de eficacia y minimizar el riesgo de síntomas de toxicidad.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio piloto en nuestro centro demuestran que la implementación de la MF de voriconazol en pacientes hematológicos es una estrategia viable que mejora la seguridad en el tratamiento. Al monitorizar los niveles de fármaco, aseguramos que la mayoría de las concentraciones estuvieran dentro del rango terapéutico, para garantizar el éxito clínico. Nuestros hallazgos sirven como base para futuras investigaciones y la expansión de esta práctica en nuestra institución y en hospitales con características similares. El 82% de los efectos adversos que encontramos en nuestro pacientes fueron en aquellos que presentaban concentraciones de voriconazol por encima de 4 mcg/mL. Es por eso por lo que la MF sirve como una herramienta predictiva para anticipar eventos adversos. La intervención de los farmacéuticos hospitalarios en la monitorización de voriconazol, con un 88% de aceptación de las recomendaciones, nos anima a seguir realizando esta actividad y a mejorar nuestro programa de monitorización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyer J, Hoenigl M, Kriegl L. Therapeutic drug monitoring of antifungal therapies: do we really need it and what are the best practices? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024 Apr 2;17(4):309–21.
2. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Vol. 24, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier Ltd; 2024. p. e428–38.
3. Chau MM, Daveson K, Alffenaar JC, Gwee A, Ho SA, Marriott DJE, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov 22;51(S7):37–66.
4. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Voriconazol. 2019.
5. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Jan 15;46(2):201–11.
6. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010 Jul;16(7):927–33.
7. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational Study of the Clinical Efficacy of Voriconazole

and Its Relationship to Plasma Concentrations in Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4782–8.

8. ARK Diagnostics Inc. ARKTM Voriconazole II Assay. [Internet]. Fremont, CA; 2015. Available from: www.ark-tdm.com

9. CLSI document M27-A3. Wayne PC and LSI 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Wayne, PA, USA: CLSI document M27-A3; 2008.

10. Perreault S, McManus D, Anderson A, Lin T, Ruggero M, Topal JE. Evaluating a voriconazole dose modification guideline to optimize dosing in patients with hematologic malignancies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019 Sep 12;25(6):1305–11.

11. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Nov 2;15(11):881–95.

12. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Nov;30(9):572–9.

13. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol*. 2009 Jun 2;89(5):592–9.

14. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Oct 15;55(8):1080–7.

15. Dolton MJ, Ray JE, Chen SCA, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4793–9.

16. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Jul;71(7):1786–99.

17. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma Associated With Long-term Voriconazole Therapy. *Arch Dermatol*. 2010 Mar 1;146(3).

18. McCarthy KL, Playford EG, Looke DFM, Whitby

M. Severe Photosensitivity Causing Multifocal Squamous Cell Carcinomas Secondary to Prolonged Voriconazole Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Mar 1;44(5):e55–6.

19. Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, Nair G, Manz MG, Stussi G, et al. Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2390–4.

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 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.

Competencias digitales clave en Inteligencia Artificial Generativa: Alfabetizarnos hoy para liderar la sanidad del mañana

MONTERO DELGADO J.A.¹, GONZÁLEZ PÉREZ Y.¹, MONTE BOQUET E.², FERNÁNDEZ PICÓ G.³.

Fecha de recepción: 22/10/2025 Fecha de aceptación: 31/10/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600006>

1. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.
2. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.
3. Consultor en Salud Digital en GFP Health and Impact Services, Santa Cruz de Tenerife, España.

RESUMEN

La inteligencia artificial generativa (IAG) está transformando la sanidad, planteando un desafío inminente: amplifica capacidades humanas y democratiza el acceso a la innovación, pero simultáneamente impone la necesidad de una mayor profesionalidad y pensamiento crítico. Su integración progresiva en la práctica clínica convive con una brecha formativa en España que se agrava al ritmo de avance tecnológico. En este contexto, la formación de los profesionales sanitarios resulta insuficiente actualmente para afrontar riesgos emergentes y aprovechar el potencial de la IAG de una manera segura y ética. Este artículo presenta un marco operativo basado en seis competencias digitales clave: desde la alfabetización básica hasta la resolución de problemas asistida por IAG, incluyendo su uso seguro y ético, la ingeniería de instrucciones (prompt engineering), la integración clínica y la gestión del dato. El objetivo no es convertir profesionales sanitarios en expertos técnicos, sino dotarlos de criterio, habilidades operativas y responsabilidad profesional para que la IAG se integre como aliada estratégica bajo estándares de transparencia y prudencia. En definitiva, el desarrollo de competencias en IAG es un imperativo ineludible para que los profesionales sanitarios lideren la transformación digital, garantizando avances reales en salud sin dejar atrás a los pacientes en este momento decisivo de cambio.

Palabras clave: Inteligencia Artificial Generativa, Competencias Digitales, Alfabetización en Inteligencia Artificial, Salud Digital.

Key Digital Competencies in Generative Artificial Intelligence: Gaining Literacy Today to Lead Healthcare Tomorrow

ABSTRACT

Generative artificial intelligence (GAI) is transforming healthcare, presenting an imminent challenge: it amplifies human capabilities and democratizes access to innovation, while simultaneously demanding increased professionalism and critical thinking. Its progressive integration into clinical practice coexists with a growing educational gap in Spain, exacerbated by the rapid pace of technological advancement. In this context, the current training of healthcare professionals is insufficient to address emerging risks and to harness the potential of GAI in a safe and ethical manner. This article presents an operational framework based on six key digital competencies: from basic literacy to problem-solving assisted by GAI, including its secure and ethical use, prompt engineering, clinical integration, and data management. The aim is not to turn healthcare professionals into technical experts, but to equip them with the judgment, operational skills, and professional responsibility necessary for GAI to be integrated as a strategic ally under standards of transparency and caution. Ultimately, the development of GAI competencies is an unavoidable imperative for healthcare professionals to lead the digital transformation, ensuring real health advances while leaving no patient behind in this decisive moment of change.

Keywords: Generative Artificial Intelligence, Digital Competencies, Artificial Intelligence Literacy, Digital Health.

INTRODUCCIÓN

La transformación digital avanza a un ritmo que exige detenerse y analizar sus implicaciones en la práctica sanitaria.

Hace apenas una década, la historia clínica electrónica y la telesalud representaron auténticas revoluciones en la gestión y la asistencia. Hoy, sin embargo, el cambio de paradigma es aún más profundo: el diseño de fármacos mediante algoritmos¹, el diagnóstico asistido por modelos generativos de imagen², los chatbots terapéuticos³ o los escribas digitales que transcriben visitas en tiempo real son ya una realidad⁴.

Esta aceleración tecnológica tiene como motor a la inteligencia artificial generativa (IAG), capaz de crear, analizar o reestructurar texto, imágenes, audio, vídeo y código gracias a patrones aprendidos a partir de grandes volúmenes de datos. Los modelos multi-modales más conocidos, como ChatGPT, Gemini o Claude, operan prediciendo la siguiente unidad lingüística según el contexto, lo que produce resultados plausibles pero no siempre correctos. Su naturaleza no determinista y su dependencia del entrenamiento y de las instrucciones explican la variabilidad y las denominadas alucinaciones, o respuestas erróneas pero verosímiles.

Mientras algunos autores⁵ destacan su potencial para transformar los sistemas de salud, otros advierten sobre los riesgos de delegar decisiones en una tecnología que imita el razonamiento humano, pero sin comprenderlo.

BENEFICIOS Y RIESGOS: UN EQUILIBRIO NECESARIO

La IAG se encuentra en una fase inicial como asistente en tareas sanitarias de bajo riesgo. Actualmente, puede transcribir con éxito notas clínicas, estructurar informes, buscar y sintetizar evidencia científica o generar materiales educativos adaptados al nivel del paciente.

En un futuro inmediato, estas capacidades serán más rápidas, consistentes y sensibles al contexto clínico. Ya se vislumbran aplicaciones como la generación automática de borradores de informes de alta en segundos, alertas en tiempo real vinculadas a guías terapéuticas actualizadas, educación personalizada con lenguaje natural, revisiones farmacoterapéuticas capaces de detectar patrones de riesgo en historias clínicas y asistentes de investigación que elaboran metaanálisis o desarrollan aplicaciones mediante programación conversacional.

La transición hacia un sistema sanitario más inteligente no será rápida ni sencilla.

Ésta exige madurez técnica, cultural y organizativa, con una gestión del cambio responsable, una formación continuada y una evaluación rigurosa. Requiere también de responsabilidad profesional, de capacidad de adaptación y de una actitud transparente que reconozca los límites de la IAG. Solo en ese marco la IAG, bien integrada, aliviará la sobrecarga asistencial, optimizará recursos y mejorará resultados en salud.

El principal riesgo de su adopción en el entorno sanitario radica en su precisión factual limitada. Los modelos de lenguaje de gran escala generan respuestas plausibles pero incorrectas, fenómeno conocido como alucinación⁶. Este comportamiento es inherente a su diseño probabilístico y puede conducir a errores de interpretación, invención de citas o mezcla de datos. En el ámbito clínico, la combinación de tono convincente y error factual favorece el sesgo de automatización, es decir, la aceptación acrítica de resultados generados por el sistema.

Además, la IAG puede amplificar sesgos existentes, ya que los modelos se entrenan con datos históricos que reflejan desigualdades de género, raza o edad⁷. En un entorno de alto riesgo como es el sanitario, cualquier recomendación errónea puede ocasionar daño, lo que exige aplicar principios éticos y de prudencia en su implementación.

Por otra parte, una adopción acrítica de la IA puede erosionar competencias clínicas. Así, en la literatura se describen fenómenos de deskilling (pérdida de competencias), never-skilling (falta de adquisición de competencias) y mis-skilling (adquisición errónea de competencias) cuando se delegan tareas complejas (razonamiento clínico, juicio probabilístico) sin supervisión ni verificación sistemática, con especial vulnerabilidad en profesionales jóvenes por su potencial mayor dependencia de estas herramientas y menor desarrollo e incorporación de pensamiento crítico en la práctica de su actividad profesional. Este riesgo ha sido ya percibido por profesionales implicados en desarrollo y regulación de IA sanitaria, que alertan sobre el peligro de automatizar tareas inapropiadas y desplazar competencias y destrezas nucleares de la práctica clínica⁸.

En paralelo, la formación universitaria en España es claramente insuficiente y desigual a la hora de incorporar planes formativos sobre IA, de modo que solo un 19% de las facultades de Medicina ofrecen asignaturas específicas de IA y un 69% no incluye

contenidos explícitos, con predominio de optativas de bajo peso en ECTS, lo que amenaza con ampliar la brecha competencial⁹. Mitigar estos riesgos exige integrar planes formativos estructurados (pensamiento crítico, supervisión del uso de IA y criterios de verificación, etc.) desde el grado y el posgrado, con estándares mínimos y monitorización nacional¹⁰.

Esta tensión entre oportunidad y riesgo evidencia una paradoja central: la IAG democratiza y amplifica capacidades, pero exige mayor profesionalidad y espíritu crítico. Ya no basta con manejar herramientas digitales como Google o realizar búsquedas bibliográficas en PubMed; se necesitan competencias específicas en IAG que permitan dialogar con la tecnología, validar sus respuestas e integrarla de forma segura, manteniendo siempre el criterio humano, la trazabilidad y el cumplimiento normativo.

En consecuencia, la necesidad histórica de adquirir competencias en salud digital por parte de los profesionales sanitarios se ha vuelto crítica con la irrupción de la IAG¹¹.

ENTRE LA BRECHA FORMATIVA Y LA OPORTUNIDAD

El despliegue de la IAG está siendo más rápido que su incorporación a la formación de los profesionales sanitarios. La capacitación específica en este ámbito carece aún de un marco competencial definido, mantiene una notable heterogeneidad y no está reglada, lo que se traduce en variabilidad de prácticas y herramientas, y riesgos de adopción sin criterios compartidos¹².

Diversos marcos internacionales de competencia digital, tanto de ciudadanía (DigComp 2.2) como de educación sanitaria (DECODE), reconocen esta carencia y recomiendan reforzar conocimientos, habilidades y actitudes para un uso crítico, seguro y ético de la tecnología.

Este vacío formativo representa también una oportunidad para acordar un mínimo competencial común que permita aprovechar la IAG allí donde aporta valor y contener sus riesgos cuando no lo hace. Resulta urgente avanzar en la alfabetización en IAG e integrarla en el entorno sanitario con criterio, ética, trazabilidad y evaluación rigurosa.

¿QUÉ COMPETENCIAS ADQUIRIR?

Entre el entusiasmo y la cautela, una cuestión clave es por dónde comenzar la formación en IAG. Este proceso puede abordarse de forma proactiva o mediante la definición de un marco de referencia

compartido que oriente en el uso de estas herramientas con utilidad y seguridad.

Existen referencias consolidadas que ofrecen una base estructural. El Digital Competence Framework 2.2 (DigComp 2.2)¹³ reúne más de 250 ejemplos de conocimientos, habilidades y actitudes para interactuar de manera crítica y segura con tecnologías digitales, incluidas las impulsadas por inteligencia artificial. El marco DECODE¹⁴ para educación sanitaria organiza la capacitación en cuatro dominios: profesionalismo digital, salud digital de pacientes y poblaciones, sistemas de información sanitarios y ciencia de datos. Integra además consideraciones de alfabetización informacional, gobernanza de datos, ética y legalidad, por lo que resulta aplicable tanto a nivel institucional como individual.

Una revisión sistemática elaborada por autores españoles¹⁵ coincide en la necesidad de introducir la formación en inteligencia artificial desde etapas tempranas, aunque subraya la ausencia de estándares y la necesidad de definir competencias y métodos de evaluación comparables.

Con esta base^{16, 17}, se presenta un mapa básico de competencias en IAG para orientar la formación y la evaluación. No pretende sustituir planes existentes, sino aportar un nuevo punto de partida operativo para su integración allí donde pueda aportar valor asistencial, administrativo o educativo.

1. Alfabetización básica en IAG

La alfabetización en inteligencia artificial generativa comprende el conjunto de conocimientos, actitudes y habilidades necesarias para entender sus fundamentos, manejar la terminología común, conocer sus mecanismos de funcionamiento y reconocer sus principales limitaciones¹⁸.

Adquirir esta competencia supone comprender, a nivel básico, que la IAG genera contenido por predicción probabilística y es no determinista, y actuar en consecuencia: anticipar variabilidad, reconocer posibles alucinaciones y verificar la factualidad antes de usar cualquier salida en el entorno clínico^{19, 20}.

Un profesional sanitario alfabetizado diferencia generación de comprensión, determina cuándo una salida es válida y cuándo requiere revisión, y delimita qué tareas puede delegar en la IAG y cuáles exigen valoración humana directa.

En términos prácticos, esta competencia se resume en tres dominios de aprendizaje:

- ♦ Fundamentos y lenguaje común: Explicar en una línea cómo produce respuestas la IAG (predicción probabilística y no determinística), conocer su terminología básica y reconocer sus límites operativos.

- ♦ Lectura crítica de salidas: detectar señales de error o alucinación, anticipar variabilidad, verificar factualidad y coherencia con fuentes o guías, y documentar la incertidumbre cuando proceda.

- ♦ Criterio de uso y delegación: delimitar qué tareas son seguras de delegar en la IAG y cuáles requieren valoración humana directa, con trazabilidad y justificación del uso o del descarte.

La alfabetización básica constituye el criterio esencial para integrar la IAG sin incurrir en un uso ingenuo o imprudente. No se limita a saber utilizar una herramienta concreta, sino que representa el primer paso hacia una incorporación prudente, ética y responsable de la inteligencia artificial en la práctica sanitaria.

2. Uso seguro, ético y responsable de la IAG

El uso de la IAG en el ámbito sanitario trasciende el dominio técnico, ya que requiere un marco organizativo, ético y jurídico que garantice seguridad, transparencia, equidad y confianza²¹. Esta competencia implica reconocer que toda decisión clínica debe mantenerse bajo la responsabilidad del profesional²², comprender los riesgos inherentes a la tecnología, conocer la normativa aplicable, como el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), la Ley de IA de la Unión Europea (EU AI Act) y las políticas institucionales locales o de cada centro de trabajo, y asumir que la IAG actúa como apoyo en la toma de decisiones, nunca como sustituto del juicio clínico humano.

La prudencia en el manejo de datos es esencial. Introducir información identificable en plataformas públicas o no autorizadas constituye una vulneración grave de la confidencialidad y de la legislación vigente. Asimismo, resulta imprescindible identificar y mitigar los sesgos presentes en los datos de entrenamiento, que pueden amplificar desigualdades en salud si no se abordan de forma proactiva.

La gobernanza reúne los procesos, reglas y protocolos que aseguran un uso controlado y trazable de la IAG. Un marco sólido combina evaluación continua y gestión del riesgo para validar las salidas, detectar y corregir errores y sesgos antes de que tengan impacto clínico. Además, incorpora una dimensión de ciberseguridad aplicada: uso exclusivo de plataformas aprobadas, verificación de fuentes y enlaces an-

tes de actuar, detección de intentos de manipulación (prompt injection), protección de credenciales y notificación de incidentes. Estas prácticas complementan la privacidad y ética, y reducen el riesgo operativo en la integración clínica de la IAG.

La transparencia y la explicabilidad son pilares complementarios: comprender las limitaciones de los modelos de tipo black box (aquellos cuyo funcionamiento interno es opaco, complejo y difícil de comprender, incluso para sus propios creadores), promover la interpretabilidad de los resultados y comunicar la incertidumbre inherente a la generación automatizada de contenido son acciones indispensables para mantener la confianza en la tecnología.

En farmacia hospitalaria en particular, y en la práctica clínica en general, el uso responsable de la IAG requiere de tres componentes fundamentales:

- ♦ Proteger la privacidad del paciente, asegurando un uso seguro y conforme a la normativa actual.

- ♦ Detectar y mitigar riesgos y sesgos que puedan comprometer la calidad y la equidad de los resultados.

- ♦ Preservar la agencia humana, garantizando que el juicio clínico prevalezca sobre cualquier recomendación algorítmica.

La ética aplicada a la IAG sanitaria no es un complemento, sino una competencia profesional transversal que debe impregnar toda interacción con la tecnología y asegurar que la innovación mantenga la confianza y los principios fundamentales de la práctica asistencial.

3. Ingeniería de instrucciones ("prompt engineering") y análisis crítico de respuestas

La ingeniería de instrucciones, conocida en el ámbito de la IAG como prompt engineering²³, es la capacidad de formular, ajustar y perfeccionar indicaciones que orientan a los modelos de lenguaje de gran escala. El análisis crítico de respuestas la complementa al exigir que el profesional evalúe precisión contextual, coherencia, relevancia y potenciales sesgos. Ambas habilidades operan de forma conjunta: un diseño de entrada adecuado incrementa la utilidad de la salida, y la revisión crítica determina su validez y seguridad.

En el ámbito sanitario, esta competencia es clave. Los modelos generativos pueden producir resúmenes, informes o propuestas con apariencia de autoridad que contengan errores relevantes. La aceptación acrítica de estas salidas puede favorecer

diagnósticos incorrectos, decisiones terapéuticas inadecuadas o difusión de información no contrastada.

No se trata de aprender un lenguaje nuevo, sino de interactuar de forma estratégica. Un buen prompt define objetivo, contexto clínico, rol del sistema, formato de salida y criterios de exclusión. Después, la evaluación crítica determina si la respuesta cumple los requisitos o requiere reformulación, actuando como salvaguarda frente al sesgo de automatización y la delegación cognitiva. Este ciclo iterativo convierte a la IAG en un asistente útil y alineado con el propósito clínico o académico.

Dominar el prompting permite optimizar su uso en apoyo diagnóstico, gestión administrativa, investigación y docencia, siempre bajo un marco de validación humana. Esta competencia implica comprender el ciclo de trabajo (definir, probar y validar) y obtener salidas de calidad sin comprometer la seguridad del paciente, la ética ni la calidad asistencial.

La adquisición de esta competencia se articula en tres hitos que configuran un ciclo continuo de aprendizaje y control:

- **Formulación precisa y dinámica de prompts:** Diseñar instrucciones adaptadas a cada tarea, especificando objetivo, contexto, formato de salida y criterios de exclusión, con el fin de obtener respuestas útiles y evitar resultados vagos o irrelevantes.

- **Refinamiento iterativo:** Ajustar y mejorar las instrucciones a partir de las salidas recibidas, comparar variantes y documentar buenas prácticas que faciliten su replicación y mejora continua.

- **Evaluación crítica y validación clínica:** Verificar coherencia, factualidad, fuentes y posibles sesgos, contrastando siempre la respuesta con la bibliografía y con el juicio profesional antes de su incorporación a la práctica asistencial.

Desarrollar esta competencia no solo consiste en “hablar con la IAG”, sino en trabajar con ella de manera estratégica, segura y eficaz. Implica pasar de usar la tecnología a guiarla, consolidando el papel del profesional como arquitecto del conocimiento. Para el ámbito sanitario, representa un paso decisivo hacia una integración responsable y madura de la inteligencia artificial en la práctica clínica, donde la precisión técnica se equilibra con la prudencia profesional para construir una colaboración sólida entre humanos y sistemas de IAG.

4. Integración de la IAG en procesos y flujos de trabajo

La integración de la IAG en los procesos asistenciales implica la capacidad de analizar, adaptar y gestionar los cambios en roles, responsabilidades y dinámicas de trabajo que surgen al incorporarla en la práctica profesional. No consiste únicamente en utilizar una herramienta, sino en aprender a gestionar el cambio y redefinir cómo y quién realiza cada tarea dentro de los equipos de salud.

En la práctica, esta competencia reconoce que la IAG no es un añadido periférico, sino un agente transformador que modifica la forma de documentar, organizar y ejecutar la atención sanitaria, la gestión logística o la actividad investigadora. Su impacto va más allá de la automatización: en algunos flujos será prescindible, en otros complementará algunas funciones existentes y, en ciertos casos, provocará la redefinición completa de los procesos. La clave está en avanzar desde la adopción inicial hacia una integración sostenible e inteligente.

Una implementación deficiente puede generar duplicidades, pérdida de coordinación interprofesional o, incluso, comprometer la seguridad del paciente²⁴. Por el contrario, una integración planificada podría liberar tiempo administrativo, reforzar la interacción clínica y potenciar la dimensión humanística del trabajo sanitario.

En farmacia hospitalaria, esta competencia adquiere especial relevancia. La gestión del medicamento, la conciliación terapéutica o el análisis de interacciones pueden optimizarse mediante IAG si se incorporan correctamente en los circuitos de trabajo. El farmacéutico hospitalario debe participar activamente en este rediseño, garantizando trazabilidad, seguridad y responsabilidad final sobre los resultados.

Toda implantación debe incluir un plan de medición con indicadores de resultado y de proceso que permitan ajustar la integración. Algunos ejemplos son el tiempo administrativo ahorrado, la tasa de errores de transcripción, concordancia respecto a las guías clínicas, tiempo clínico recuperado o el ahorro económico del proceso.

Los hitos que marcan la adquisición de esta competencia son:

- **Participación en el rediseño de los procesos:** colaborar activamente en la identificación de qué tareas deben ser potenciadas, adaptadas o delegadas con apoyo de la IAG, garantizando que los flujos de trabajo sigan siendo seguros y centrados en el paciente.

- Integración clínica efectiva: aplicar las salidas de la IAG de forma complementaria a la información y asegurando que la tecnología refuerza, y no sustituye, la toma de decisiones asistenciales.

- Colaboración interdisciplinar y evaluación organizativa: trabajar con equipos clínicos, informáticos y gestores para valorar el impacto real de la IAG en la práctica, identificar áreas de mejora y promover una implementación transparente, eficiente y ética.

Comprender esta competencia implica asumir que la transformación digital en salud no consiste en adoptar herramientas aisladas, sino en rediseñar la práctica clínica de manera integral. En farmacia hospitalaria, representa la oportunidad de aprovechar la potencia de la IAG para optimizar procesos, mejorar la eficiencia y ampliar la propuesta de valor profesional, manteniendo siempre la centralidad del juicio humano²⁵.

5. Análisis y gestión del dato en IAG

El análisis y la gestión del dato constituyen una competencia esencial para los profesionales sanitarios en un entorno progresivamente influido por la IAG. Esta competencia implica la capacidad de manejar grandes volúmenes de información clínica de forma ética y eficiente, comprendiendo cómo se adquieren, limpian, estructuran y utilizan los datos para alimentar algoritmos de IAG, garantizando su integridad y fiabilidad. No se trata de convertir al clínico en un científico de datos, sino de dotarlo de criterio técnico para asegurar que los datos sobre los que se apoya la inteligencia artificial sean adecuados, reproducibles, representativos y seguros.

El desarrollo de esta competencia es crítico en el entorno sanitario, ya que la calidad de las decisiones asistidas por IAG depende directamente de la calidad de los datos subyacentes. Un profesional formado en análisis y gestión de datos puede identificar errores, inconsistencias o sesgos que comprometan la fiabilidad de los resultados y, con ello, contribuir a una práctica clínica más segura y basada en la evidencia. Además, esta competencia optimiza flujos de trabajo, facilita decisiones más precisas como diagnósticos o personalización de tratamientos, y mejora la eficiencia operativa sin comprometer la ética ni la seguridad del paciente.

Entre los hitos específicos que un profesional sanitario debe alcanzar para desarrollar esta competencia se incluyen:

- Preparación y limpieza de datos: Identificar información incompleta, inconsistente o irrelevante

y aplicar métodos básicos de preprocesamiento que garanticen conjuntos de datos adecuados para el análisis por IAG. Este paso previene resultados engañosos o sesgados.

- Análisis y visualización de la información: Desarrollar habilidades para interpretar datos de forma clara y comunicar hallazgos mediante técnicas de visualización que revelen tendencias, patrones y anomalías, facilitando así decisiones informadas y comprensibles para compañeros y pacientes.

- Gobernanza y seguridad del dato: Aplicar principios de gestión que aseguren su almacenamiento, cumplimiento normativo y control de acceso. Conocer las regulaciones sobre privacidad y protección de datos, y los estándares de calidad que garantizan la confianza en los sistemas de IAG.

Dominar el análisis y la gestión del dato no significa solo interpretar resultados, sino interactuar críticamente con la IAG, supervisar la calidad de los resultados y asegurar que la tecnología complementa, y no reemplaza, el juicio clínico. Esta competencia refuerza el pensamiento crítico en cada fase del flujo de información asistida por IAG y constituye uno de los pilares de la madurez digital en salud, permitiendo una implementación segura, ética y centrada en el paciente.

6. Resolución de problemas asistida por la IAG

La resolución de problemas constituye una de las competencias digitales centrales del marco Dig-Comp y se define como la capacidad de utilizar tecnologías digitales para generar conocimiento, innovar procesos y afrontar situaciones complejas sin un método de solución predefinido. En el ámbito sanitario, la inteligencia artificial generativa (IAG) emerge como una herramienta estratégica capaz de optimizar decisiones, mejorar la gestión clínica y acelerar la creación de soluciones adaptadas a las necesidades reales de los equipos de salud.

La IAG puede contribuir a resolver problemas diversos, como la búsqueda y síntesis de evidencia científica, el apoyo a la toma de decisiones terapéuticas, la detección de patrones en grandes volúmenes de datos o la creación de herramientas digitales que respalden procesos clínicos y logísticos. Las herramientas de IAG adoptan distintas formas, todas con un denominador común: amplificar la capacidad humana de sintetizar, analizar, comprender, decidir, crear y, en última instancia, resolver.

Entre las principales herramientas de IAG se encuentran:

- ♦ Modelos de lenguaje conversacional, útiles para buscar, analizar, sintetizar y generar contenido textual o multimodal.
- ♦ Herramientas especializadas de IAG, orientadas al análisis de datos, la consulta estructurada de conocimiento o la automatización de tareas concretas.
- ♦ Agentes autónomos de IAG, capaces de percibir su contexto, interactuar con datos y ejecutar acciones secuenciales para alcanzar objetivos definidos.
- ♦ Automatizaciones multiherramienta guiadas por IAG, que orquestan diferentes aplicaciones y flujos de trabajo con coherencia, trazabilidad y control.
- ♦ Programación conversacional asistida por IAG, una aproximación disruptiva que permite crear software mediante lenguaje natural.

Una parte esencial de esta competencia consiste en seleccionar la herramienta adecuada para cada problema, comprendiendo su alcance, sus limitaciones y los requisitos de integración con los sistemas clínicos existentes. Dado que un análisis detallado de todas estas opciones excede el alcance de este trabajo, se desarrolla a continuación la más avanzada e innovadora: la programación conversacional asistida por IAG, también conocida como *vibe coding*.

Este enfoque traduce instrucciones textuales en soluciones digitales generadas por la IAG. No sustituye al desarrollador profesional, pero redefine el rol del sanitario, permitiéndole pasar de usuario pasivo a director creativo, capaz de definir, guiar y validar su propia herramienta digital. Para ello son necesarias nociones básicas de desarrollo de aplicaciones y arquitecturas web, suficientes para revisar y evaluar críticamente las soluciones producidas.

Dominar esta competencia implica formular instrucciones precisas, participar en ciclos iterativos de prueba y refinamiento, y validar críticamente los resultados para garantizar exactitud, trazabilidad y adecuación al objetivo y al contexto. La formación debe incluir buenas prácticas de desarrollo, colaboración con equipos técnicos y protocolos de validación que aseguren reproducibilidad y seguridad antes de cualquier uso clínico.

En un contexto de escasez de talento tecnológico, esta competencia democratiza la innovación²⁶, permitiendo que los profesionales sanitarios diseñen sistemas de apoyo a la decisión clínica, flujos de análisis o herramientas digitales ajustadas a los proble-

mas reales de su práctica diaria. Así se acortan los ciclos de innovación y se refuerza la alineación entre tecnología y necesidades clínicas.

A través de esta competencia, la IAG se convierte en un aliado estratégico para resolver problemas complejos, acelerar procesos, mejorar la calidad en la toma de decisiones y desarrollar herramientas digitales adaptadas a la práctica clínica.

Desarrollar esta competencia no implica convertir a los profesionales en programadores, sino dotarlos de autonomía para identificar problemas, seleccionar la herramienta adecuada y aplicar la solución de manera segura y responsable. No obstante, su despliegue se enfrenta a dos retos transversales.

El primero es la interoperabilidad, ya que las soluciones de IAG deberían integrarse con los sistemas sanitarios existentes, como las historias clínicas electrónicas, los sistemas de prescripción electrónica o las bases de datos hospitalarias. Esta integración requiere desarrollos adicionales, coordinación técnica, cumplimiento normativo, respeto a los estándares internacionales y una planificación que garantice coherencia, trazabilidad y seguridad en los flujos de información.

El segundo reto es la gestión de datos sensibles, que obliga a cumplir estrictamente los principios éticos y legales de privacidad. El tratamiento responsable de la información clínica es una condición indispensable para generar confianza y, al mismo tiempo, uno de los factores que más puede ralentizar la adopción de nuevas herramientas.

Superar estos desafíos exige un enfoque colaborativo, prudente y progresivo. La resolución de problemas asistida por IAG no busca reemplazar la inteligencia humana, sino ampliarla y ponerla al servicio de la innovación responsable.

MIRANDO AL FUTURO

Adquirir estas competencias persigue un doble objetivo: aprovechar de forma controlada las ventajas de la IAG y mitigar sus riesgos inherentes, dada la naturaleza disruptiva y reciente de esta tecnología.

Del mismo modo que en su momento incorporamos la informática básica y la navegación por internet, ahora resulta imprescindible integrar las competencias digitales en inteligencia artificial en nuestro currículo profesional. El debate ya no es si utilizaremos la IAG, sino cómo lo haremos para sumar utilidad, eficiencia, seguridad, calidad y equidad a nuestra práctica.

En el ámbito de la farmacia hospitalaria, estas competencias representan una oportunidad estratégica para redefinir nuestro rol profesional y participar activamente en la transformación digital, todo ello desde nuestra amplia visión y perspectiva como punto de valor añadido. Su adquisición permite aportar criterio, experiencia y una exigencia de transparencia en el diseño de herramientas que mejoren la calidad asistencial. Ser competentes en IAG convierte a la inteligencia artificial en un aliado estratégico del profesional sanitario para innovar, resolver problemas reales y, al mismo tiempo, humanizar la tecnología.

Las vías de aprendizaje son múltiples y complementarias, e incluyen cursos en línea, talleres de sociedades científicas o grupos de trabajo y proyectos formativos locales. Sin embargo, el verdadero cambio surge al adoptar una actitud de autoaprendizaje proactivo: experimentar a pequeña escala, documentar lo aprendido, compartirlo con el equipo y con la comunidad científica, y medir su impacto real.

En este contexto, la metacompetencia “aprender a aprender” adquiere un papel decisivo, ya que permite a los profesionales adaptarse al ritmo acelerado del cambio tecnológico, identificar sus propias necesidades formativas y seleccionar aprendizajes relevantes y aplicables. Favorece una actualización continua y crítica del conocimiento, capaz de traducirse en mejoras reales en los distintos ámbitos de la práctica sanitaria —clínico, organizativo, logístico o de gestión—, asegurando una evolución profesional sostenida y responsable.

Si adoptamos la IAG sin la formación adecuada, corremos el riesgo de perder el control y comprometer la calidad asistencial y la eficiencia operativa. Si, en cambio, nos anticipamos, adquirimos estas competencias y participamos en su gobernanza, podremos utilizarla como aliada para mejorar resultados en salud, humanizar la atención y liberar tiempo para lo esencial: escuchar, acompañar y decidir mejor.

La llegada de la IAG marca un punto de inflexión para la profesión sanitaria. Esta situación exige formarnos para no quedarnos atrás y, sobre todo, no dejar atrás a nuestros pacientes. Asumir este reto implica liderar con conocimiento, actuar con ética y garantizar que la transformación digital se traduzca en mejores resultados en salud, junto con una mayor calidad asistencial y una atención más humana.

DECLARACIÓN DE USO DE IA.

Este manuscrito empleó herramientas asistidas por IA (ChatGPT, Claude y Perplexity) para apoyo en búsqueda de información, análisis, redacción inicial y revisión lingüística. Todas las salidas fueron supervisadas por los autores, quienes realizaron la revisión y edición finales y asumen la responsabilidad íntegra del contenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong F, Zheng EJ, Valeri JA, Donghia NM, Anahtar MN, Omori S, et al. Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature* 2024;626:177–85. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06887-8>.
2. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* 2020;577:89–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6>.
3. Hua Y, Siddals S, Ma Z, Galatzer-Levy I, Xia W, Hau C, et al. Charting the evolution of artificial intelligence mental health chatbots from rule-based systems to large language models: a systematic review. *World Psychiatry* 2025;24:383–94. <https://doi.org/10.1002/wps.21352>.
4. Duggan MJ, Gervase J, Schoenbaum A, Hanson W, Howell JT, Sheinberg M, et al. Clinician Experiences With Ambient Scribe Technology to Assist With Documentation Burden and Efficiency. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2460637. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60637>.
5. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25:44–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>.
6. Preiksaitis C, Rose C. Opportunities, Challenges, and Future Directions of Generative Artificial Intelligence in Medical Education: Scoping Review. *JMIR Med Educ* 2023;9:e48785. <https://doi.org/10.2196/48785>.
7. Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health: Large Multi-Modal Models. WHO Guidance. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024.
8. WHO. Ethics and governance of artificial intelligence for health: large multi-modal models [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084759>.
9. Sant James Aquino Y, Rogers WA, Braunack-

Mayer A, Frazer H, Win KT, Houssami N et al. Utopia versus dystopia: Professional perspectives on the impact of healthcare artificial intelligence on clinical roles and skills. *International Journal of Medical Informatics* 2023; 169:104903. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104903>

10. Enériz Janeiro A, Pitombeira Pereira K, Mayol J, Crespo J, Carballo F, Cabello JB, et al. The integration of artificial intelligence in undergraduate medical education in Spain: descriptive analysis and international perspectives [Preprint]. *arXiv [Internet]*. 2024; Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2510.17938>

11. Abdulnour RE, Gin B, Boscardin CK. Educational Strategies for Clinical Supervision of Artificial Intelligence Use. *N Engl J Med*. 2025 Aug 21;393(8):786-797. doi: 10.1056/NEJMra2503232. PMID: 40834302.

12. Montero Delgado JA, Merino Alonso FJ, Monte Boquet E, Ávila De Tomás JF, Cepeda Díez JM. Competencias digitales clave de los profesionales sanitarios. *Educación Médica* 2020;21:338-44. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2019.02.010>.

13. McCoy LG, Nagaraj S, Morgado F, Harish V, Das S, Celi LA. What do medical students actually need to know about artificial intelligence? *NPJ Digit Med* 2020;3:86. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0294-7>.

14. Vuorikari, R., Kluzer, S. and Punie, Y., DigComp 2.2: The Digital Competence Framework for Citizens - With new examples of knowledge, skills and attitudes, EUR 31006 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2022, ISBN 978-92-76-48882-8, doi:10.2760/115376, JRC128415.

15. Car J, Ong QC, Erlikh Fox T, et al. The Digital Health Competencies in Medical Education Framework: An International Consensus Statement Based on a Delphi Study. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2453131. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.53131

16. Gazquez-Garcia J, Sánchez-Bocanegra CL, Sevillano JL. AI in the Health Sector: Systematic Review of Key Skills for Future Health Professionals. *JMIR Med Educ* 2025;11:e58161. <https://doi.org/10.2196/58161>.

17. Russell S et al. Competencies for the Use of Artificial Intelligence in Health Care. *Acad Med*. 2023;98(3):340-346. PMID: 36469577.

18. Scott IA, Shaw T, Slade C, Wan TT, Barmanray R, Coorey C, et al. Propuesta de competencias básicas para médicos en el uso de herramientas de

inteligencia artificial en la práctica clínica. *Intern Med J* 2025;55:1403-9. <https://doi.org/10.1111/imj.70112>.

19. Liu X, Zhang L, Wei X. Generative Artificial Intelligence Literacy: Scale Development and Its Effect on Job Performance [Internet]. *Behavioral Sciences* 2025;15:811. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/bs15060811>.

20. Sharma N, et al. Artificial Intelligence Literacy in Health Professions Education. *Acad Med*. 2023;98(3):314-319. PMID: 36469565

21. Hersh W. Generative Artificial Intelligence: Implications for Biomedical and Health Professions Education. *Annu Rev Biomed Data Sci* 2025;8:355-80. <https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-103123-094756>.

22. Masters K. Ethical use of Artificial Intelligence in Health Professions Education: AMEE Guide No. 158. *Med Teach* 2023;45:574-84. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2023.2186203>.

23. Price WN, Gerke S, Cohen IG. Potential Liability for Physicians Using Artificial Intelligence. *JAMA* 2019;322:1765-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15064>.

24. Meskó B. Prompt Engineering as an Important Emerging Skill for Medical Professionals: Tutorial. *J Med Internet Res* 2023;25:e50638. <https://doi.org/10.2196/50638>.

25. Petersson L, Larsson I, Nygren JM, Nilsen P, Neher M, Reed JE, et al. Challenges to implementing artificial intelligence in healthcare: a qualitative interview study with healthcare leaders in Sweden. *BMC Health Services Research* 2022;22:850. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08215-8>.

26. Reddy S. Generative AI in healthcare: an implementation science informed translational path on application, integration and governance. *Implement Sci* 2024;19:27. <https://doi.org/10.1186/s13012-024-01357-9>.

27. Gadde A. Democratizing Software Engineering through Generative AI and Vibe Coding: The Evolution of No-Code Development. *Journal of Computer Science and Technology Studies* 2025;7:556-72. <https://doi.org/10.32996/jcsts.2025.7.4.66>.





Pasión por la Innovación.
Compromiso con los Pacientes.

MUCHOS MÁS MOMENTOS...

a pesar del cáncer

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

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

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

www.daiichi-sankyo.es

ONP/23/0024

Una revisión sobre monitorización terapéutica de risankizumab en enfermedad de Crohn: ¿Tenemos evidencia de correlación entre exposición y respuesta?

PEÑA OGÁYAR A., GARCÍA B. DEL ROSARIO, RAMOS LÓPEZ L., BETANCOR GARCÍA I., NAZCO CASARIEGO G. J., GUTIÉRREZ NICOLÁS F.

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España

Fecha de recepción: 20/08/2025 Fecha de aceptación: 01/09/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600007>

RESUMEN

Actualmente, los fármacos biológicos están ampliamente posicionados en la enfermedad de Crohn debido a su gran efectividad. Sin embargo, éstos presentan una alta variabilidad interindividual en su comportamiento farmacocinético, mientras que su posología está ciertamente estandarizada. Esto implica que una parte de los pacientes no alcancen concentraciones terapéuticas suficientes y fracasen al tratamiento.

En este sentido, en los últimos años ha surgido evidencia que respalda las correlaciones entre concentraciones plasmáticas y efectividad de varios anticuerpos monoclonales utilizados en la patología. Esto ha permitido desarrollar estrategias de monitorización terapéutica que han mejorado la efectividad de dichos fármacos. Sin embargo, con respecto al risankizumab, no se ha propuesto hasta la fecha ninguna estrategia de monitorización terapéutica. Por ello, hemos realizado esta revisión bibliográfica con el objetivo de investigar la posible implementación de una estrategia similar.

En nuestra revisión hemos hallado un sólido modelo farmacocinético y la existencia de una alta variabilidad interindividual en el comportamiento del risankizumab en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, la evidencia sobre la correlación entre exposición y respuesta al risankizumab es todavía escasa y preliminar. Tanto estudios que respaldan la existencia de esta correlación, como la ausencia de la misma, presentan limitaciones metodológicas o incongruencias en sus resultados.

Por lo tanto, consideramos necesario continuar investigando la prometedora correlación exposición-respuesta del risankizumab en la enfermedad de Crohn. De confirmarse, ésta permitiría desarrollar una estrategia de monitorización terapéutica que incrementaría la efectividad del fármaco, tal y como ha sucedido con otros anticuerpos monoclonales.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, risankizumab, relación exposición-respuesta, monitorización terapéutica farmacológica.

A Review of the therapeutic drug monitoring of risankizumab in Crohn's disease: Is there evidence of an exposure-response correlation?

ABSTRACT

Currently, biologic drugs are well-established in the treatment of Crohn's disease due to their high efficacy. However, they exhibit high interindividual variability in their pharmacokinetic behavior, while their posology is certainly standardized. As a result, some patients fail to achieve sufficient therapeutic drug concentrations, leading to treatment failure.

In recent years, evidence has emerged supporting correlations between plasma concentrations and effectiveness for several monoclonal antibodies used in this condition. This has enabled the development of therapeutic drug monitoring strategies that have improved the efficacy of these drugs. However, no therapeutic drug monitoring strategy has yet been proposed for risankizumab. Therefore, we conducted this systematic review to explore the potential implementation of a similar approach.

Our review identified a robust pharmacokinetic model and confirmed high interindividual variability in risankizumab's behavior in Crohn's disease. Nevertheless, evidence regarding the exposure-response relationship for risankizumab remains scarce and preliminary. Studies both supporting and refuting this correlation present methodological limitations or inconsistencies in their results.

Thus, we believe further investigation into the promising exposure-response relationship of risankizumab in Crohn's disease is warranted. If confirmed, this could enable the development of a therapeutic drug monitoring strategy to enhance the drug's effectiveness, as has been observed with other monoclonal antibodies.

Keywords: Crohn's disease, risankizumab, exposure-response analysis, therapeutic drug monitoring.

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los fármacos biológicos al arsenal terapéutico de la enfermedad de Crohn (EC) ha supuesto un gran avance cualitativo en la evolución clínica de los pacientes¹. Sin embargo, una parte no responde inicialmente a algunos de estos fármacos o pierde respuesta con el paso del tiempo, lo cual ha sido atribuido, en gran medida, al desarrollo de posologías estándar consecuentes al diseño de los ensayos clínicos^{1,2}. Esto, junto con una alta variabilidad interindividual farmacocinética, implica que una parte de los pacientes no alcancen concentraciones plasmáticas suficientes^{1,2,3}.

En este contexto, numerosas publicaciones han demostrado una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la efectividad de varios anticuerpos monoclonales, principalmente anti-TNF (como adalimumab e infliximab), aunque también en el caso de ustekinumab^{4,5,6,7,8,9,10}. Esta evidencia ha permitido mejorar la tasa de respuesta de los pacientes mediante el desarrollo de estrategias de monitorización terapéutica, ya sean estrategias proactivas o reactivas^{2,3,4}.

Sin embargo, para risankizumab no se ha propuesto hasta la fecha ninguna estrategia de monitorización terapéutica mediante la cual podamos maximizar su efectividad^{2,4}. No obstante, se ha descrito una alta variabilidad interindividual farmacocinética, lo que sugiere que concentraciones plasmáticas concretas podrían correlacionarse con respuesta al fármaco, del mismo modo que se han determinado con otros anticuerpos monoclonales^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia disponible sobre el comportamiento farmacocinético del risankizumab en la EC y las posibles correlaciones entre concentraciones plasmáticas y su efectividad. Estos aspectos constituyen los fundamentos necesarios para desarrollar una estrategia de monitorización terapéutica específica para este fármaco en la patología, del mismo modo que se han establecido para otros anticuerpos monoclonales.

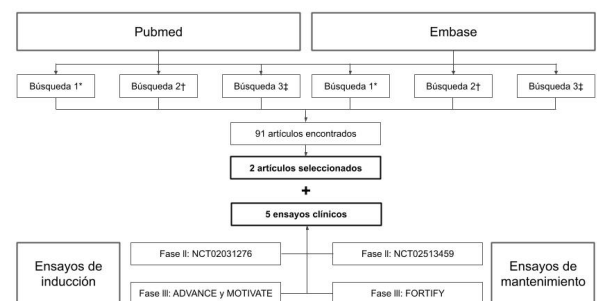
METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y Embase. Los términos introducidos en los buscadores de estas bases de datos fueron: Risankizumab and "Crohn disease" and pharmacokinetics; Risankizumab and "Crohn disease" and "therapeutic drug monitoring"; y Risankizumab and "Crohn disease" and "exposure-response analysis". Posteriormente, se incluyeron en la revisión

aquellos artículos que describieron una estrategia de monitorización terapéutica, un modelo farmacocinético o un análisis de exposición-respuesta del fármaco en la patología. La búsqueda bibliográfica se actualizó hasta el 15 de julio de 2025.

Adicionalmente, se incluyeron de facto aquellos ensayos clínicos de fase II y de fase III previos a la autorización de la indicación de risankizumab en enfermedad de Crohn, ya que evaluaron eficacia con diferentes regímenes posológicos. La metodología de búsqueda se encuentra resumida en la Figura 1.

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios



*Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and pharmacokinetics

†Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and "therapeutic drug monitoring"

‡Términos de búsqueda: Risankizumab and "Crohn disease" and "exposure-response analysis"

RESULTADOS

Desarrollo del fármaco y establecimiento de la posología "estándar":

En el estudio del risankizumab en EC, se ha investigado la eficacia del fármaco en dos etapas del tratamiento diferenciadas en la exposición al mismo: la inducción y el mantenimiento^{13,14,15,16,17}. En base a los resultados, la posología aprobada por las agencias reguladoras consiste en una inducción con administración de 600 mg vía intravenosa en semanas 0, 4 y 8; y un mantenimiento de 360 mg vía subcutánea cada ocho semanas comenzando en semana 12¹⁷.

En cuanto al estudio de risankizumab en EC en la inducción, en el ensayo de fase II NCT02031276, los pacientes tratados con dosis de 600 mg de risankizumab mostraron mayores tasas de remisión clínica en semana 12 (definida como CDAI<150) frente a 200 mg y placebo, lo que indica una correlación entre la exposición y la eficacia del fármaco¹³. Posteriormente, en

los fases III de inducción ADVANCE y MOTIVATE, los pacientes tratados con dosis de 600 mg mostraron superioridad frente a placebo, sin diferencias frente a los tratados con 1200 mg en las tres variables coprimarias: remisión clínica definida como CDAI<150, remisión clínica según escala de dolor abdominal y frecuencia de deposiciones (SF/APS) y respuesta endoscópica (definida como reducción >50% en el índice endoscópico simple de la EC (SES-CD)) en semana 12¹⁴.

En cuanto al mantenimiento, en el ensayo de fase II NCT02513459, de extensión del fase II de inducción NCT02031276, el mantenimiento con 180 mg de risankizumab mostró superioridad frente a placebo en remisión clínica definida como CDAI<150¹⁵. Posteriormente en el ensayo de fase III FORTIFY, que incluyó a los pacientes en respuesta clínica tras los fases III de inducción (ADVANCE Y MOTIVATE), los tratados con 360 mg de risankizumab mostraron superioridad frente a placebo en las mismas tres variables coprimarias del ADVANCE y MOTIVATE en semana 52, mientras que los pacientes tratados con 180 mg únicamente mostraron superioridad frente a placebo en remisión clínica basada en CDAI y respuesta endoscópica¹⁶.

Por lo tanto, aunque en la inducción no pareció ser más eficaz una dosificación superior a 600 mg, en el mantenimiento no se han investigado regímenes de dosificación más intensivos que la dosificación de 360 mg cada 8 semanas^{14,16}.

Relación exposición-respuesta a risankizumab:

La relación exposición-respuesta y el perfil cinético del risankizumab en la EC fueron estudiados en un metaanálisis realizado por Suleiman et al., que incluyó los ensayos de fase II, de fase III y el fase I (NCT05305222). Se estudiaron como variables de eficacia las tres variables coprimarias de los ensayos de fase III (remisión clínica según CDAI, remisión clínica según SF/APS y respuesta endoscópica), a las 12 semanas para el análisis de inducción y a las 52 semanas para el de mantenimiento. Como variables de exposición, se estudió la concentración media (Cmedia) entre las semanas 0 a 12, para el análisis de inducción, y la Cmedia entre las semanas 12 a 52, para el de mantenimiento. El análisis de exposición-respuesta concluyó que sí existe correlación entre exposición y respuesta con menores exposiciones a las alcanzadas con la posología aprobada. Sin embargo, esta correlación desaparecería con las exposiciones obtenidas con esta posología, de modo que la intensificación del tratamiento no lograría mayores

tasas de respuesta, ni en la inducción ni en el mantenimiento. Por lo tanto, la posología de 600 mg IV en semanas 0, 4 y 8 durante la inducción y de 360 mg SC cada 8 semanas durante el mantenimiento, sería la óptima y este metaanálisis vendría a revalidarla¹¹.

Sin embargo, la principal limitación de este estudio es la utilización como variable de exposición la Cmedia¹¹. La variable de exposición de referencia en el tratamiento con anticuerpos monoclonales en la EC es la Cmín⁴. Posiblemente, la utilización de la Cmedia como variable de exposición, el hallazgo de ausencia de correlación exposición-respuesta más allá de las concentraciones alcanzadas con la posología aprobada y la revalidación de dicha posología, estén influenciadas por los conflictos de interés del estudio.

Por otra parte, un estudio prospectivo de Roblin et al. de 28 pacientes con EC tratados con la posología aprobada de risankizumab, mostró una correlación exposición-respuesta utilizando como variable de exposición la Cmín. Mediante una curva ROC, hallaron que la Cmín con más óptima relación sensibilidad-especificidad es de 11,5 µg/mL, con elevada sensibilidad (81,8%) y especificidad (80,3%). Adicionalmente, una prueba de log-rank mostró en un gráfico de Kaplan-Meier superioridad en supervivencia con remisión clínica y bioquímica (CDAI<150, PCR<5 mg/L y CF<250 µg/g) en los pacientes que alcanzaron una Cmín en semana 12 > 11,5 µg/mL, frente a aquellos con Cmín en semana 12 < 11,5 µg/mL, (HR: 1,36; IC 95%: 1,05-1,35; p=0,02). Con lo cual, en este artículo sí se mostraría una correlación exposición-respuesta con la posología aprobada, al utilizar como variable de exposición la Cmín¹².

Esta Cmín efectiva descrita por Roblin et al. concuerda en cierto sentido con el modelo farmacocinético de Suleiman et al. y los resultados de los ensayos pivotaes ADVANCE, MOTIVATE y FORTIFY^{12,12,14,16}. Suleiman et al. prevén unas Cmín medias (SD) de 41,0 (22,6) µg/mL en semana 12 y 9,19 (11,1) µg/mL en semana 48¹¹. Si tenemos en cuenta que la Cmín efectiva descrita por Roblin et al. es de 11,5 µg/mL, aparentemente menos del 5% de los pacientes tendría una Cmín infraterapéutica en semana 12, mientras que más de la mitad tendrían Cmín infraterapéuticas al año de iniciar el tratamiento^{11,12}. Esta hipótesis concuerda con el hecho de que en los estudios de fases III de inducción ADVANCE y MOTIVATE, la dosificación de 1200 mg, no mostró mayor eficacia frente a la de 600 mg, pero sin embargo, en el fase III de mantenimiento FORTIFY, no se investigó una poso-

logía más intensiva frente a la finalmente aprobada de 360 mg^{14,15,16}. Sin embargo, en la interpretación del estudio de Roblin et al. se han de tener en cuenta ciertas aparentes incongruencias¹²:

La metodología de la publicación de Roblin et al. halla una misma Cmín terapéutica en agregado con Cmín postinducción (semana 12) y Cmín del mantenimiento 12. Esto contrasta con otras publicaciones que han mostrado correlación de Cmín de anticuerpos monoclonales con respuesta en EC, y que lo han hecho de forma específica con Cmín postinducción o con Cmín en mantenimiento^{5,6,7,8,9,10,12}. En el caso de ustekinumab, se ha correlacionado una Cmín postinducción (semana 8) de 11,1 µg/mL con curación mucosa en semana 24, mientras que ha sido la Cmín de 4,5 µg/mL la correlacionada con respuesta endoscópica en semana 26^{5,6}. Sin embargo, ambas Cmín efectivas no son comparables, ya que la Cmín de 11,1 µg/mL en postinducción se correlacionó con curación mucosa (SES-CD=0) como variable de respuesta, mientras que la menor Cmín de 4,5 µg/mL en mantenimiento fue hallada con respuesta endoscópica (reducción >50% SES-CD), una variable de respuesta menos exigente^{5,6}. Por otra parte, la Cmín postinducción (t=4 semanas) y Cmín en mantenimiento de adalimumab que se han correlacionado con curación mucosa son la misma, de 12 µg/mL^{7,8}. También las Cmín de infliximab que se han correlacionado con remisión endoscópica son similares en postinducción (semana 6) y en mantenimiento: 10,0 µg/mL y 9,7 µg/mL respectivamente^{9,10}.

Por lo tanto, aunque el estudio de Roblin et al. pudiera parecer metodológicamente inadecuado, es verosímil que la Cmín terapéutica objetivo en postinducción pueda ser la misma que en mantenimiento, y que ésta haya podido ser hallada mediante una correlación en agregado con muestras de ambas fases del tratamiento¹².

Sin embargo, el estudio de Roblin et al. cuenta con algunas incoherencias en sus hallazgos. En primer lugar, en cuanto a la curva ROC, los autores afirman que la sensibilidad es del 81,8 % y la especificidad del 80,3 %, sin embargo la representación gráfica de la curva ROC no pasa por la intersección de estos valores. Por otra parte, en la gráfica de Kaplan-Meier, el hazard ratio de 1,36 estaría excluido del IC95%(1,05-1,35), lo cuál no es posible estadísticamente. Además, en la propia gráfica de Kaplan-Meier a tiempo=0, 22 pacientes de 28 se supone que están en remisión clínica y bioquímica. Esto de por sí es llamativo en una población de pacientes que inician

un tratamiento biológico. Sin embargo, además, no es posible que haya una mayoría de pacientes en remisión clínica y bioquímica según la propia definición del estudio (CDAI<150, PCR<5 mg/L y CF<250 microg/g) y tengan tales características basales (CDAI: 295 (240-328); CF: 721 (343-1031,5)). En definitiva, las mencionadas incongruencias generan incertidumbre acerca de la credibilidad del hallazgo de la Cmín efectiva de 11,5 µg/mL¹².

DISCUSIÓN

La Cmín efectiva de risankizumab hallada por Roblin et al. parece coherente, en el contexto del fundamentado modelo farmacocinético de Suleiman et al., con los resultados de los estudios pivotaes de inducción y mantenimiento^{11,12,13,14,15,16}. Sin embargo, parece precipitado afirmar que contamos con bibliografía sólida que muestre una Cmín de risankizumab que se correlacione con efectividad en el tratamiento de la EC, dadas las incongruencias presentes en la publicación de Roblin et al.¹². Tampoco parece creíble que con la posología estándar aprobada por las agencias reguladoras, la totalidad de los pacientes logren una exposición que maximice la respuesta, tal y como afirman Suleiman et al. utilizando controversialmente la Cmedia como variable de exposición¹¹.

Por otra parte, existe una amplia evidencia publicada sobre correlación entre Cmín y respuesta en EC con otros biológicos empleados en la patología, por lo que consideramos probable que también los niveles plasmáticos de risankizumab puedan optimizarse mediante monitorización terapéutica^{5,6,7,8,9,10}. Por lo tanto, creemos necesarias futuras investigaciones acerca la Cmín de risankizumab que se correlacione con efectividad en el tratamiento de la EC, en la inducción y el mantenimiento, con perspectivas de maximizar la efectividad del fármaco y los resultados en salud de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a las médicas especialistas en aparato digestivo y a las biólogas implicadas en esta línea de trabajo, pertenecientes respectivamente a la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Marta Carrillo Palau, Inmaculada Alonso Abreu y Cristina Reygosa Castro) y a la Unidad de Investigación (Ruth Ramos Díaz y Ana Salas Pérez) del Hospital Universitario de Canarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO guidelines on therapeutics in crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2024;18(10):1531–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>
2. Dutt K, Vasudevan A. Therapeutic drug monitoring for biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2024;60(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina60020250>
3. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug? *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2019;35(4):302–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000536>
4. Rodríguez-Moranta F, Argüelles-Arias F, Hinojosa Del Val J, Iborra Colomino M, Martín-Arranz MD, Menchén Viso L, et al. Monitorización terapéutica de los fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. Documento de Posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024;47(5):522–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.01.007>
5. Hanžel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak concentrations of ustekinumab after intravenous induction therapy identify patients with Crohn's disease likely to achieve endoscopic and biochemical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;19(1):111–118.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.033>
6. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(9):1427–1434.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.03.032>
7. Chiu Y-L, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013;19(6):1112–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182813242>
8. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing anti-TNF- α therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;14(4):550–557.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025>
9. Dreesen E, G D'Haens, Baert F, Pariente B, Y Bouhnik, J vander Woude, et al. DOP047 Infliximab exposure predicts superior endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease: pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis of TAILORIX. *Journal of Crohn s and Colitis* [Internet]. 2018 Jan 16;12(supplement_1):S063–4. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/supplement_1/S063/4808072?redirectedFrom=fulltext
10. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic, and histologic remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018;24(10):2266–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy132>
11. Suleiman AA, Goebel A, Bhatnagar S, D'Cunha R, Liu W, Pang Y. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses for efficacy and safety of risankizumab in patients with active Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2023;113(4):839–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2831>
12. Roblin X, Moschetti E, Barrau M, Cheifetz AS, Papamichael K, Paul S. Risankizumab concentration but not IL-22 levels are associated with clinical and biochemical remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024;22(11):2340–2343.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.039>
13. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10080):1699–709. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30570-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30570-6)
14. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet* [Internet]. 2022;399(10340):2015–30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00467-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6)
15. Ferrante M, Feagan BG, Panés J, Baert F, Louis E, Dewit O, et al. Long-term safety and efficacy of risankizumab treatment in patients with Crohn's disease: Results from the phase 2 open-

label extension study. J Crohns Colitis [Internet]. 2021;15(12):2001–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab093>

16. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel J-F, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet [Internet]. 2022;399(10340):2031–46. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00466-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00466-4)

17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report on group of extensions of marketing authorisation [Internet]. 2022 [cited 2025 May 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-x-0020-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf



Perfil de seguridad de Siponimod y manejo clínico de los eventos adversos derivados

GRANDÍO LEIVAS L.¹, CACHAFEIRO PIN A. I.², OTERO LOGILDE A.³

1. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña.

2. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

3. Servicio de Farmacia. Hospital Público da Mariña. Lugo.

Fecha de recepción: 23/03/2025 Fecha de aceptación: 09/05/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600008>

RESUMEN

Introducción: Los fármacos indicados en Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva son muy limitados, siendo éstos IFNβ-1b e IFNβ-1a SC y Siponimod. Para muchos pacientes, el interferón fue una línea previa de tratamiento, por lo que el Siponimod juega un papel crucial dentro del tratamiento de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es analizar el perfil de seguridad de Siponimod y conocer el correcto manejo de sus eventos adversos más frecuentes.

Método: Se realizó una revisión estructurada de la literatura basada en las directrices de la declaración PRISMA. Se consultaron las bases de datos Medline y Web of Science, seleccionando estudios que incluyeran pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod que reflejen datos referentes a seguridad del fármaco.

Resultados: Se incluyeron un total de 4 artículos. Un metaanálisis donde se explica la necesidad de titulación ascendente de dosis con siponimod por su riesgo de bradiarritmia. Dos revisiones sistemáticas donde en una describe la necesidad de evaluación oftalmológica ante la aparición de cualquier síntoma ocular. Un ensayo clínico donde se recogen los efectos adversos no graves y graves y la necesidad de discontinuación, o no, del tratamiento y los eventos de fallecimiento.

Conclusiones: Se necesitan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo y en vida real para definir completamente su correcto manejo.

Palabras clave: esclerosis múltiple, siponimod, efectos adversos, perfil de seguridad.

Safety profile of siponimod and clinical management of the derived adverse events

ABSTRACT

Introduction: The drugs indicated in Secondary Progressive Multiple Sclerosis are very limited, these being IFN β -1b and IFN β -1a SC and Siponimod. For many patients, interferon was a previous line of treatment, so Siponimod plays a crucial role in the treatment of these patients.

The objective of this is to analyze the safety profile of the study of Siponimod and to know the correct management of its most frequent adverse events.

Method: A structured review of the literature was carried out based on the guidelines of the PRISMA statement. The Medline and Web of Science databases were consulted, selecting studies that included adult patients diagnosed with Multiple Sclerosis receiving treatment with Siponimod that reflect data regarding the drug's safety.

Results: A total of 4 articles were included. A meta-analysis explaining the need for upward dose titration with siponimod due to its risk of bradyarrhythmia. Two systematic reviews where one describes the need for ophthalmological evaluation before the appearance of any ocular symptom. A clinical trial where the most frequent adverse effects are specified.

Conclusions: More long-term and real-life efficacy and safety data are needed to fully define its correct management.

Keywords: multiple sclerosis, siponimod, adverse effects, safety profile.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (placas o cicatrices) y pérdida neuronal¹, su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio)¹.

Los fenotipos centrales de la EM son los de la enfermedad remitente-recurrente y progresiva². El patrón y el curso de la EM se clasifican además en varios subtipos clínicos de la siguiente manera: Síndrome clínicamente aislado, que a menudo muestra el primer síntoma sugestivo de EM, EM recurrente-remitente (EMRR), EM progresiva secundaria (EMPS) y EM progresiva primaria (EMPP)³. Se sabe que un número significativo de pacientes con EMRR acaban desarrollando EMPS⁴.

Los fármacos indicados en EMPS son muy limitados, siendo estos IFN β -1b⁵ e IFN β -1a⁶ y Siponimod⁷. Para muchos pacientes, el interferón fue una línea previa de tratamiento, por lo que el Siponimod juega un papel crucial dentro del tratamiento de estos pacientes.

El siponimod es un modulador del receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1P) que se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) de la S1P, concretamente a S1P1 y S1P5. Al actuar como un antagonista funcional en los receptores de la S1P1 de los linfocitos, el siponimod previene la salida de los linfocitos de los ganglios linfáticos. Esto reduce la recirculación de las células T en el sistema nervioso central (SNC) y limita la inflamación central⁷.

El tratamiento con siponimod debe ser prescrito y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple, ajustando la dosis de inicio progresivamente hasta llegar a la dosis de mantenimiento (1mg versus 2mg en función del genotipado de CYP2C9)⁷.

En referencia al perfil de seguridad⁷ los efectos adversos descritos como muy frecuentes son cefalea, hipertensión y aumento de los valores en la prueba de la función hepática.

La eficacia y seguridad de siponimod se han investigado en un estudio de fase III (EXPAND)⁸, que evaluó dosis de 2 mg una vez al día en pacientes con EMSP.

En cuanto a la eficacia⁸, en el análisis del tiempo hasta el evento, la progresión confirmada de la discapacidad (CDP) se retrasó significativamente en los pacientes tratados con siponimod con enfermedad activa, con una reducción del riesgo del 21 % en comparación con placebo a los 3 meses (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,79; IC del 95 %: 0,65–0,95; p = 0,013) y del 26 % a los 6 meses (HR = 0,74; IC del 95 %: 0,60–0,92; p = 0,0058). La tasa de recaída anualizada (ARR; recaídas confirmadas) fue menor con siponimod que con placebo (cociente de tasas = 0,45; IC 95 % = 0,34–0,59; reducción del riesgo 55 %, p < 0,0001), al igual que el tiempo hasta la primera recaída confirmada (HR = 0,54; IC 95 % = 0,41–0,70; reducción del riesgo 46 %; p < 0,0001).

En relación al perfil de seguridad⁸, se observó mayor incidencia de eventos adversos (EA) en el grupo tratado con siponimod frente al grupo placebo. Como EA se observaron reactivación del virus herpes zóster, cefalea, hipertensión, náuseas, diarrea, incremento de enzimas hepáticas, bradicardia y edema periférico. El 8% de los pacientes a tratamiento con siponimod suspendieron el tratamiento por EA. Se produjeron 3 muertes en aparente relación con el fármaco (melanoma maligno, neumonía y shock séptico en paciente con cáncer de colon en estadio IV e insuficiencia cardíaca aguda).

En la mayoría de los casos no existen datos del manejo correcto ante la aparición de alguno de los eventos adversos catalogados como muy frecuentes.

Debido al escaso arsenal terapéutico en la EMSP resulta imprescindible profundizar en el adecuado manejo de los efectos adversos que puedan producirse con el objetivo de evitar la interrupción o abandono del tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población.

Se realizó una revisión estructurada de la literatura basada en las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁹ con el objetivo de responder a la siguiente pregunta de investigación: en pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod ¿cuáles son los efectos adversos más frecuentes y cuál es el manejo clínico?

Los criterios de selección fueron los siguientes: -Se seleccionaron los estudios que incluían pacientes adultos diagnosticados de Esclerosis Múltiple a tratamiento con Siponimod que incluyesen datos referentes a la se-

guridad del fármaco.

-Se limitó la selección a revisiones sistemáticas, estudios experimentales y observacionales en los idiomas español e inglés, publicados en los últimos 5 años.

-Se excluyeron abstract a congresos, series de casos, cartas al editor y artículos de revisión.

La búsqueda se llevó a cabo en febrero de 2023 en las bases de datos Medline y Web of Science (WOS). En Medline se utilizaron *Medical Subject Headings terms (Mesh terms)*, y en WOS se realizó la búsqueda utilizando términos de Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs), utilizando operadores booleanos. La estrategia de búsqueda figura reflejada en el Anexo 1. También se incluyeron datos informados por la EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration).

Con el fin de seleccionar aquellos artículos que cumpliesen los criterios de inclusión, se llevó a cabo una búsqueda en tres fases; lectura por título, por resumen y por texto completo.

Los resultados obtenidos en estas bases de datos se descargaron en el gestor bibliográfico Zotero, con el fin de eliminar los duplicados.

Toda la información proporcionada por la FDA y EMA sobre las características de seguridad de siponimod se incluyó en los resultados y se discutió a continuación.

La Esclerosis Múltiple y los datos informados sobre eventos adversos con Siponimod fueron elegibles para inclusión.

La calidad metodológica de cada ensayo clínico aleatorizado (ECA) se evaluó mediante la Herramienta de "riesgo de sesgo" de la Colaboración Cochrane¹⁰ como bajo, poco claro o alto en términos del riesgo de sesgo basado en los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección), asignación oculta (sesgo de selección), cegamiento (sesgo de realización y sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de deserción) y notificación selectiva (sesgo de notificación).

Para la evaluación y jerarquización de los niveles de evidencia hemos empleado la escala *Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM)*.¹¹

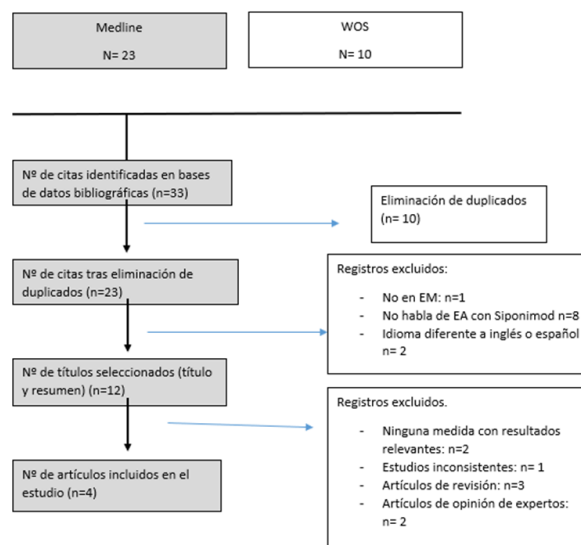
Variables de evaluación

Para realizar el análisis de los diferentes artículos se han analizado 2 tipos de variables:

- Efectos adversos más frecuentes y su tasa de incidencia.

- Descripción del manejo clínico de los diferentes eventos adversos.

Figura 1. Diagrama de flujo.



RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 33 artículos de los cuales se excluyeron 19 por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se analizaron 4 artículos. La sistemática de selección se muestra en el Diagrama de flujo.

A continuación, se presentan los resultados globales obtenidos para cada una de las variables.

En el metaanálisis de Zhao Z. et al¹², el objetivo del estudio era dilucidar el riesgo de eventos adversos (EA) cardiovasculares en pacientes con diferentes tipos de esclerosis múltiple (EM) tratados con moduladores S1PR (S1PRM). Las búsquedas sistemáticas se realizaron en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Cochrane Library en busca de ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados hasta el 5 de enero de 2021. Los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % se calcularon mediante el modelo de efectos aleatorios. Se realizaron análisis de sensibilidad y metarregresión.

Se incluyeron 17 ECA de tres S1PRM: 12 ECA para fingolimod 1,25 mg/d o 0,5 mg/d; 3 ECA para ozanimod 1,0 mg/d o 0,5 mg/d; 2 ECA para siponimod 2 mg/d.

Para los EA cardiovasculares de alto riesgo (bradiarritmia e hipertensión), se realizaron análisis de subgrupos. Siponimod se asoció con un mayor riesgo de bradiarritmia (RR, 2,75; IC 95 %, 1,75– 4,31; 12, 0,0%).

Teniendo en cuenta el mecanismo de los efectos cardiovasculares inducidos por S1PRM, podría ser necesario un régimen de titulación ascendente para mitigar la reducción de la frecuencia cardíaca produ-

cida por los S1PRM de segunda generación que exhiben vidas medias cortas (p. ej., ozanimod, siponimod, ponesimod), y existe la posibilidad de efectos involuntarios de la primera dosis después de interrupciones del tratamiento relativamente breves, en cuyo caso la terapia debe reiniciarse con ajuste de la dosis.

La revisión sistemática de Muñoz- Ortiz J. et al.¹³ tuvo como objetivo revisar la evidencia científica y describir los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) oculares relacionados con el tratamiento farmacológico en pacientes con esclerosis múltiple. La revisión sistemática de la literatura se realizó, de acuerdo con las guías PRISMA, en las bases de datos Medline, LILACS, EMBASE y COCHRANE. Se extrajeron 2852 artículos publicados (1756 de Medline, 1093 de EMBASE, 3 de COCHRANE y ninguno de LILACS), de ellos 60 cumplieron con todos los criterios de inclusión.

Se encontraron dos estudios referentes a los EAET relacionados con siponimod: un ensayo clínico multicéntrico de fase II realizado en pacientes con EMRR de 73 centros especializados en EM en Canadá, EE. UU., Rusia y nueve países europeos, en el que los pacientes se dividieron en la cohorte 1 (n = 188) y la cohorte 2 (n = 109). Un paciente con antecedentes de uveítis presentó edema macular con la dosis más alta del fármaco (10 mg), y un paciente presentó neuritis óptica con la dosis de 0,5 mg del fármaco. El segundo estudio fue un ensayo clínico de fase III realizado en pacientes con esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP) de 292 hospitales, clínicas y centros especializados en EM en 31 países. El 2% (n = 18) de los pacientes que recibieron siponimod presentaron edema macular en comparación con <1% (n = 1) de los que recibieron placebo.

Esta revisión sistemática concluye que no hay información suficiente para brindar recomendaciones de actuación con respecto a los eventos adversos oculares ocurridos durante el tratamiento con siponimod. No obstante, ante la presencia de cualquier síntoma ocular, se recomienda la evaluación inmediata por parte de un oftalmólogo.

La revisión de Cao L. et al.¹⁴ evaluó los efectos beneficiosos y adversos del siponimod a dosis de 2 mg como monoterapia o tratamiento combinado versus placebo o cualquier comparador activo para pacientes con diagnóstico de EM. Las búsquedas se realizaron en el Registro Cochrane de Ensayos de Esclerosis Múltiple y Enfermedades Raras del CNS, que contiene estudios de CENTRAL, Medline y EMBASE, y en las bases de datos del registro de ensayos Clini-

calTrials.gov y la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. La revisión incluyó 2 estudios con 1948 participantes (Kappos 2018; Selmaj 2013) que recogieron los siguientes efectos adversos:

Los más comunes incluidos en los dos estudios, con 1739 participantes, fueron dolor de cabeza (RR 1,75; IC del 95%: 0,59 a 5,18; P = 0,31); fatiga (RR 0,96; IC del 95%: 0,70 a 1,31; P = 0,78); mareos (RR 1,40; IC del 95%: 0,93 a 2,11; P = 0,11); nasofaringitis (RR 0,94; IC del 95%: 0,74 a 1,21; P = 0,65); náuseas (RR 1,85; IC del 95%: 1,15 a 2,98; P = 0,01); dolor de espalda (RR 0,78; IC del 95%: 0,54 a 1,12; P = 0,18); linfopenia (RR 6,73; IC del 95%: 0,85 a 53,14; P = 0,07); aumento de la alanina aminotransferasa (RR 4,21; IC del 95%: 2,08 a 8,53; P < 0,0001); infección de las vías respiratorias superiores (RR 0,94; IC del 95%: 0,52 a 1,71; P = 0,84); infección urinaria (RR 0,83; IC del 95%: 0,64 a 1,07; P = 0,15). Influenza (RR 0,91; IC del 95%: 0,63 a 1,30; P = 0,61) en dos estudios y 1729 pacientes, y bradicardia (RR 2,76; IC del 95%: 0,30 a 25,54; P = 0,37) en un estudio y 94 participantes.

En general, en comparación con el grupo de placebo, no hubo diferencias claras en el número de participantes con dolor de cabeza, fatiga, mareos, nasofaringitis, influenza, dolor de espalda, linfopenia, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias y bradicardia.

Los autores, en relación al perfil de seguridad de siponimod, indican que los EA más frecuentemente detectados para siponimod (cefalea, dolor lumbar, bradicardia, mareos, fatiga, gripe, infección urinaria, linfopenia, náuseas, aumento de la alanina aminotransferasa e infección de las vías respiratorias superiores) se relacionan con la dosis y rara vez condujeron a la interrupción del tratamiento.

El ensayo clínico de fase III de Kappos L. et al.⁸ incluyó 1645 pacientes en los análisis (1099 en el grupo de siponimod y 546 en el de placebo).

Los eventos adversos ocurrieron en 975 (89 %) pacientes que recibieron siponimod versus 445 (82 %) pacientes que recibieron placebo; Se trató de eventos adversos graves en 197 (18 %) pacientes del grupo de siponimod frente a 83 (15 %) pacientes del grupo de placebo. En lo relativo a la suspensión de tratamiento, 84 pacientes (8 %) suspendieron el siponimod debido a un evento adverso en comparación con 28 (5 %) pacientes con placebo.

La cefalea, la nasofaringitis, la infección del tracto urinario (ITU) y las caídas fueron los eventos adversos más frecuentes, siendo informados en más

del 10% de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

Se informó hipertensión en 115 (10%) pacientes a tratamiento con siponimod en comparación con 41 (8 %) con placebo.

Los eventos adversos graves experimentados por al menos el 0,5 % de los pacientes en cualquiera de los grupos fueron aumento de las concentraciones de transaminasas hepáticas, carcinoma de células basales, conmoción cerebral, depresión, ITU, intento de suicidio, alteración de la marcha, recaída de esclerosis múltiple y paraparesia.

Proporcionalmente los pacientes que recibieron siponimod experimentaron más eventos adversos previamente asociados con la modulación del receptor S1P, como bradicardia al inicio del tratamiento (4 % frente a 3 %), hipertensión (12 % frente a 9 %), linfopenia (1 % frente a 0 %) y edema (2% frente a <1%). Las convulsiones también fueron más frecuentes con siponimod (2 %) que con placebo (<1 %).

Las tasas de neoplasias malignas fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Las frecuencias de eventos adversos y eventos adversos graves relacionados con infecciones fueron similares en ambos grupos de tratamiento, excepto por la reactivación del Virus Varicela Zoster (VVZ) que fue mayor en el grupo de siponimod (2 %) vs placebo (1 %).

En este ensayo no se especifica el manejo de las reacciones adversas, excepto en el esquema de titulación de dosis (basado en la experiencia en el ensayo de fase II), que mitigó en gran medida los efectos de retraso de conducción y frecuencia cardíaca.

DISCUSIÓN

Siponimod se sitúa como una opción relevante de tratamiento en la Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), principalmente para aquellos pacientes que ya han sido tratados previamente con interferones (INF). Dado que no es una opción terapéutica exenta de efectos adversos cobra especial importancia conocer a fondo su perfil de seguridad y el manejo de los efectos adversos para poder aprovechar al máximo esta línea terapéutica.

Los hallazgos de nuestro estudio concuerdan con los resultados obtenidos en el ensayo clínico EXPAND⁸ para el perfil de seguridad de siponimod, en donde se constató que los efectos adversos se alinearon con el de otros medicamentos de la misma clase. Tal y como podemos comprobar en este estudio, los eventos adversos más frecuentes en pacien-

tes con siponimod, incluyeron elevación de transaminasas hepáticas, bradicardia al inicio del tratamiento, edema macular, hipertensión, reactivación del virus varicela zoster (VZV) y convulsiones. Todos ellos se han descrito previamente en el contexto de la modulación del receptor S1P en esclerosis múltiple. Las frecuencias generales de infecciones no aumentaron, así como tampoco las frecuencias de muerte y neoplasias malignas.

Para efectos tan frecuentes como la hipertransaminasemia, y que pueden desencadenar en un efecto adverso grave, la ficha técnica del medicamento⁷ indica la necesidad de tener precaución antes de iniciar el tratamiento y revisar niveles de transaminasas y bilirrubina. A mayores, añade las conductas tomadas en el ensayo clínico EXPAND⁸, donde se indica que el tratamiento se interrumpió si el aumento era superior al triple y el paciente mostraba síntomas relacionados con la disfunción hepática o si la elevación excedía un aumento 5 veces mayor. Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas indicativos de disfunción hepática, se debe realizar un control de las enzimas hepáticas y se debe interrumpir el tratamiento con siponimod si se confirma la existencia de daño hepático significativo. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina o no otra causa de daño hepático y de los beneficios para el paciente con la reanudación del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia de la disfunción hepática. No obstante, cabe destacar que tanto en ficha técnica como en la bibliografía revisada no consta descrito específicamente un ajuste de dosis ni cuál es el manejo óptimo en estos casos. Se encuentra en marcha un estudio intervencional, fase 1, que investiga la farmacocinética de siponimod en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave en comparación con sujetos de control sanos.¹⁵

Los resultados de esta revisión indican que la actitud a seguir en caso de edema macular es interrumpir el tratamiento, y el reinicio con siponimod queda abierto según el balance beneficio riesgo. Tanto en ficha técnica como en la bibliografía analizada, se recomienda una evaluación inmediata por parte de un oftalmólogo ante la presencia de cualquier síntoma ocular. Conociendo este hecho sería razonable perfilar, estandarizar y optimizar protocolos de actuación adaptados a cada centro hospitalario (selección adecuada de pacientes, teniendo en cuenta aquellas características que puedan precipitar la aparición de edema macular (Diabetes Mellitus y uveítis, por ejemplo)) y que en ellos se incluyese un apartado de infor-

mación al paciente, en el que se sensibilice, informe y forme al paciente para que colabore en la detección precoz de este efecto adverso. Convertir al paciente en un miembro más del equipo asistencial que vele por su propia seguridad, ha sido señalado en otros ámbitos como una estrategia de utilidad en la mejora continua de la seguridad clínica del paciente ^{16,17}.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con lo indicado en el metaanálisis de Zhao Z. et al ¹²; debido a la amplia expresión de S1PR en los cardiomiocitos y las células endoteliales vasculares, todos los agentes que los involucran tendrán algún efecto cardiovascular. En el caso de bradicardia al inicio de tratamiento, aparece especificado en ficha técnica la pauta a seguir: ésta se solventaría realizando una escalada en la dosis, tanto al inicio como en caso de omisión del fármaco durante más de 4 días consecutivos.

Por otro lado, ante el riesgo de reactivación del virus varicela-zóster (VZV), en la ficha técnica se aconseja a los pacientes sin antecedentes de varicela o sin la documentación de haber completado un ciclo completo de vacunación contra el VZV, someterse a una prueba de anticuerpos frente al VZV. Los pacientes que no presenten anticuerpos deben recibir un ciclo completo de vacunación contra la varicela.

En cuanto a las limitaciones del estudio, los resultados obtenidos tras la revisión deben ser valorados teniendo en cuenta la exclusión de la literatura gris y la limitación de que existan estudios no indexados por términos MeSH que no hayan podido ser recuperados.

En vista de la revisión realizada, se necesitan más datos de eficacia y seguridad a largo plazo y en vida real sobre el uso de siponimod para definir completamente el manejo clínico de los efectos adversos en pacientes a tratamiento con este medicamento para la EMPS.

No obstante, en cuanto a las implicaciones prácticas de esta revisión, los resultados obtenidos sugieren que aplicar las recomendaciones recogidas en los estudios revisados al manejo clínico diario de los EA conlleva una mejora en la gestión de los mismos, algo especialmente interesante en los de relevante significado clínico como la hipertransaminasemia. Conocer los principales eventos adversos se posiciona como una estrategia proactiva de prevención que redundará en la mejora de la seguridad del paciente y la calidad asistencial ¹⁸ y permitirá a los profesionales de la salud implicados en la atención del paciente con EMSP a tratamiento con siponi-

mod realizar cuantas acciones considere necesarias para prevenir su aparición y realizar un mejor manejo. Asimismo, esta revisión supone a su vez un marco teórico actualizado en el que basar futuros estudios de investigación, incluyendo en vida real. Subyace la necesidad de desarrollar moduladores S1PR más selectivos para S1PR1¹⁹

CONCLUSIÓN

La contribución de este trabajo a la literatura es recoger la evidencia científica disponible sobre el perfil de seguridad y manejo clínico de efectos adversos existente en el momento de su realización.

Tras su realización se concluye que se necesitan más datos en vida real para poder establecer unas recomendaciones claras sobre el manejo de determinados eventos adversos de relevante significación clínica, como puede ser la hipertransaminasemia. Además, es necesario el desarrollo de moléculas más selectivas para S1PR1 que garanticen así la disminución de EA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. (2022). Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill.
2. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. 2023.n GuiaEsclerosis_2023web.pdf (sen.es)
3. Damián DD. Clasificación de las formas de esclerosis múltiple. Rev Neurol Neurocir Psiquiat. 2023;51(2):52-53. doi:10.35366/113404.
4. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928. doi: 10.1101/cshperspect.a028928. PMID: 29358317; PMCID: PMC6120692.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Betaferon 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95003005/FT_95003005.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rebif 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063008/FT_98063008.html
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Mayzent 2 mg comprimidos

recubiertos con película®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191414003/FT_1191414003.html

8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32834-4. PMID: 29576505.

9. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160. PMID: 33781993; PMCID: PMC8005925.

10. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, Lao Y, Li H, Yang K, Li K. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013647. doi: 10.1002/14651858.CD013647.pub2. PMID: 34783010; PMCID: PMC8592914.

11. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Disponible en: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford

12. Zhao Z, Lv Y, Gu ZC, Ma CL, Zhong MK. Risk for Cardiovascular Adverse Events Associated With Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators in Patients With Multiple Sclerosis: Insights From a Pooled Analysis of 15 Randomised Controlled Trials. *Front Immunol*. 2021 Dec 7;12:795574. doi: 10.3389/fimmu.2021.795574. PMID: 34950154; PMCID: PMC8688957.

13. Muñoz-Ortiz J, Reyes-Guanes J, Zapata-Bravo E, Mora-Muñoz L, Reyes-Hurtado JA, Tierradentro-García LO, Rojas-Carabali W, Gómez-Suarez M, de-la-Torre A. Ocular adverse events from pharmacological treatment in patients with multiple sclerosis-A systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2021 Oct 28;10(1):280. doi: 10.1186/s13643-021-01782-7. PMID: 34711264; PMCID: PMC8554884.

14. Cao L, Li M, Yao L, Yan P, Wang X, Yang Z, Lao Y, Li H, Yang K, Li K. Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013647. doi: 10.1002/14651858.CD013647.pub2. PMID: 34783010; PMCID: PMC8592914.

15. Pharmacokinetics of BAF312 in Patients With Hepatic Impairment. Disponible en: Study Details | Pharmacokinetics of BAF312 in Patients With Hepatic Impairment | ClinicalTrials.gov

16. Cachafeiro Pin AI, Villaverde Piñeiro L. Addressing the at-home care needs of patients with multidrug-resistant bacteria: what should we do?. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;31(1):85. Published 2023 Dec 27. doi:10.1136/ejhpharm-2022-003657.

17. Saturno PJ. Strategies for patient participation in continuing improvement of clinical safety. *Rev Calid Asist*. 2009 Jun;24(3):124-30. Spanish. doi: 10.1016/S1134-282X(09)71141-8. PMID: 19564005.

18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016). Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud Período 2015-2020. Disponible en: Estrategia_Seguridad_del_Paciente_2015-2020.pdf (sanidad.gob.es)

19. Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):859-873. doi: 10.1007/s13311-017-0565-4. PMID: 28812220; PMCID: PMC5722770.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda realizada fue la que se presenta a continuación:

MEDLINE
(multiple sclerosis)
AND
(siponimod OR mayzent)
AND
(adverse effects)
Limit: Full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, in the last 5 years-

Resultados: 23

WOS
(multiple sclerosis)
AND
(siponimod OR mayzent)
AND
(adverse effects)
Limit: from 2018 to present. Review article.

Resultados: 10

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.





A PRUEBA DE

**HACER EL CAMINO DE SANTIAGO
EN PLENO VERANO Y QUEDARTE SIN
PLAZA EN EL ALBERGUE**



A PRUEBA DE

**EL MOMENTO EN EL QUE
QUIEN TE GUSTA
LLEGA A LA FIESTA**



A PRUEBA DE

**LA RABIETA DE UN NIÑO
PORQUE NO PUEDE SEGUIR
TREPANDO A LOS ÁRBOLES.**



A PRUEBA DE

**UNA LETRA
DE REGGAETON**



A PRUEBA DE

**APARCAR EN LA CALLE
Y QUE TE MULTEN POR
HABER METIDO MAL LA HORA.**



A PRUEBA DE

**ESOS ÚLTIMOS 10 PUSH UPS
IMPOSIBLES DE COMPLETAR**

**La vida está llena de cambios de temperatura
y existen tratamientos para Hemofilia a prueba de cada uno de ellos.**

Hipertiroidismo secundario a amiodarona y agranulocitosis colateral a metimazol: a propósito de un caso

SALVADOR LLANA I.¹; SÁNCHEZ PASCUAL B.¹; LÓPEZ HERNÁNDEZ E.²; PÉREZ ENCINAS M.¹

1. Servicio de Farmacia

2. Servicio de Endocrinología

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Budapest, 1, 28922, Alcorcón. Madrid. España.

Fecha de recepción: 24/02/2025 Fecha de aceptación: 26/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600009>

RESUMEN

Amiodarona es un antiarrítmico y su uso se asocia a diversos efectos adversos (EAs), tales como alteraciones hepáticas, tiroideas, pulmonares..., debido principalmente a la presencia de yodo en su estructura, su elevada vida media y su acumulación en tejido adiposo. Una de las alteraciones tiroideas más frecuentes es la tirocoxiosis inducida por amiodarona (TIA). Su tratamiento incluye el uso de antitiroideos y corticoides. Metimazol es un antitiroideo cuyo uso se asocia a EAs de carácter hematológico como la agranulocitosis.

Se presenta el caso de un paciente de 58 años con Fibrilación Auricular en tratamiento crónico con amiodarona que presentó TIA años después del inicio de tratamiento. El hipertiroidismo asociado se trató con metimazol, corticoides y perclorato potásico y la suspensión de amiodarona, normalizándose los valores. Meses después, el paciente desarrolló agranulocitosis asintomática, que se relacionó con el uso de metimazol y que requirió ingreso hospitalario. Se suspendió el tratamiento con metimazol y se asoció Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. Tras la retirada de ambos fármacos se estabilizaron los valores tiroideos y el hemograma.

Este caso refleja la necesidad de una monitorización analítica estrecha de los pacientes en tratamiento con amiodarona y metimazol, al inicio, durante y tras la finalización del fármaco. Muchos EAs aparecen años después y son dosis dependientes. La revisión constante de la medicación y el ajuste de dosis son esenciales. El algoritmo de Naranjo se utilizó para confirmar la causalidad de los EAs y ambos fueron notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Palabras clave: hipertiroidismo, agranulocitosis, amiodarona, metimazol, efectos adversos

Hyperthyroidism secondary to amiodarone and collateral agranulocytosis to methimazole: a case report

ABSTRACT

Amiodarone is an antiarrhythmic. Its use is associated with various adverse effects (AEs), such as liver, thyroid, and lung alterations. It has to be with the presence of iodine in its structure, its long half-life, and its accumulation in adipose tissue. One of the most common thyroid disorders is amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). Different treatments include the use of antithyroid drugs and corticosteroids. Methimazole is an antithyroid drug whose use is associated with hematological AEs, such as agranulocytosis.

This case presents a 58-year-old patient with atrial fibrillation on chronic amiodarone treatment who developed AIT a few years after starting the treatment. Hyperthyroidism was treated with methimazole, corticosteroids, potassium perchlorate, and the discontinuation of amiodarone, which normalized the thyroid values. Months later, the patient developed asymptomatic agranulocytosis, which was related to the use of methimazole and required hospitalization. Methimazole was discontinued, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor(G-CSF) was administered. After discontinuation of both drugs, thyroid values and the complete blood count were stabilized.

This case highlights the need for close analytical monitoring of patients treated with amiodarone and methimazole, at the onset, during, and after discontinuation of the drugs. Many AEs emerge years later and are dose-dependent. Continuous medication review and dose adjustment are essential. The Naranjo algorithm was used to confirm the causality of the AEs, and both were reported to the National Pharmacovigilance System.

Keywords: Hyperthyroidism, agranulocytosis, amiodarone, methimazole, adverse reactions

INTRODUCCIÓN

El hidrocloreuro de amiodarona es un antiarrítmico clase III. La pauta posológica habitual es 600-1200mg diarios vía oral(v.o.) durante 1-3 semanas hasta controlar los síntomas y de 100-200mg v.o. como mantenimiento. Amiodarona está asociada a numerosos efectos adversos(EAs) (alteración de la función hepática, tiroidea, pulmonar...)¹. La presencia de yodo en su estructura, su larga vida media y su capacidad de retenerse en tejido adiposo están detrás, en parte, de estos EAs^{1,2}. Las disfunciones tiroideas pueden manifestarse tanto en forma de hipotiroidismo como de hipertiroidismo/tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA)^{2,3}. Se estima que TIA ocurre en hasta un 3% de los pacientes tratados con amiodarona en áreas con suficiente ingesta de yodo y hasta un 10% en regiones con déficit⁴. En el caso de TIA, se postulan dos mecanismos: TIA tipo I, dónde se produce un exceso de formación de hormonas tiroideas inducida por yodo (existe patología tiroidea previa) y TIA tipo II, dónde se produce una destrucción de células foliculares tiroideas por la toxicidad de amiodarona⁵. En ocasiones, se hace difícil determinar el origen de TIA y hablaríamos de una patología mixta². Las manifestaciones clínicas más características de TIA son temblor, palpitaciones, nerviosismo, empeoramiento de la patología cardiaca de base, elevación de los niveles de hormonas tiroideas T3(triiodotiroxina) y T4(tiroxina) y disminución de los niveles de la hormona estimulante de tiroides(TSH). En el tratamiento de TIA I se emplea metimazol según pauta de 40-60mg diarios hasta normalización de niveles tiroideos pudiéndose combinar con perclorato potásico (máximo 1g diario hasta 4-6 semanas)⁶. Agranulocitosis se ha descrito como un EA de metimazol⁷. Se presenta en 0.2% a 0.5% de los pacientes tratados con metimazol, generalmente dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento⁷. En el tratamiento de TIA tipo II se emplean glucocorticoides para tratar la inflamación y para reducir la conversión T4→T3 en tejidos periféricos^{5,6}. La patología de origen mixto se trata con una combinación de antitiroideos y glucocorticoides⁶.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 58 años, exfumador, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y fibrilación auricular (FA) persistente de larga evolución (cardiovertida en 2020 y 2022). En tratamiento con amiodarona 200mg/24h y bisoprolol 5mg/12h (ambos desde 2020). El resto de su medicación habitual consistía en

apixaban 5 mg, lisinopril 20mg, atorvastatina 40mg, espironolactona 25mg y pantoprazol 20mg. Acude al Servicio de Urgencias(SU) derivado desde Atención Primaria por clínica de hipertiroidismo de cuatro semanas de evolución: fatiga, palpitaciones, sudoración, pérdida de peso, nicturia y analítica con T3 y T4 elevados y supresión de TSH. IL-6(interleucina) y ecografía tiroidea compatible con tiroiditis con tiroides no aumentado. Se diagnostica hipertiroidismo secundario a amiodarona de etiología probablemente mixta. Se suspende amiodarona y se inicia tratamiento con metimazol 15mg/8h (45mg diarios), prednisona 60mg/24h y perclorato potásico 500mg/12h. Tras trece días de ingreso, se cursa alta, se indica continuación de metimazol 15mg/8h, perclorato potásico 200mg/8h durante 1 semana y posteriormente 200mg/12h y prednisona 40mg/24h (pauta descendente). Perclorato fue solicitado como Fórmula Magistral y dispensado desde el Servicio de Farmacia por dificultad de accesibilidad al fármaco. Se estableció la dosis mínima eficaz y una pauta de retirada descendente. Ante mejoría y completitud de 8 semanas de tratamiento, se suspende perclorato y se deja mantenimiento con metimazol 35mg diarios y prednisona 10 mg/24h. No se reintroduce amiodarona. En la tabla 1 se muestran las alteraciones analíticas más destacables desde el ingreso hasta la resolución del hipertiroidismo.

Tres meses después del primer episodio, en una analítica de seguimiento, se objetivan unos valores de leucocitos y neutrófilos muy disminuidos. En la tabla 2 se muestran las alteraciones analíticas más destacables. Se cursa ingreso del paciente por agranulocitosis (sin anemia ni trombopenia). Tras revisión de los fármacos que tomaba el paciente, se relaciona su aparición con metimazol por lo que se suspende. Se aumenta la dosis de prednisona a 60mg/24h, se pauta Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos(G-CSF) 30mUI, fluconazol 100 mg y trimetoprim/sulfametoxazol 160mg/800mg diarios. La punción de médula ósea revela agranulocitosis sin blastos y sin patología basal. Progresivamente se observa una mejoría y recuperación analítica de la neutropenia así como una estabilidad de la función tiroidea a pesar de la suspensión de metimazol. Se suspende tratamiento con G-CSF y fluconazol. Se mantiene tratamiento con prednisona 10mg/24h y trimetoprim/sulfametoxazol 160mg/800mg/48h mientras dure tratamiento con prednisona. Se cursa alta y se programan analíticas y consulta de control. Al seguimiento, se mantienen niveles de hormonas tiroideas y hemograma en rango.

Tabla 1. Resultados analíticos tras diagnóstico de hipertiroidismo.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Día 0*	Día 1**	Día 6	Día 13***	Día 21****	Día 35****	Día 41****	Valores de referencia
T3 libre (pg/ml)	2,5	>20	19,8	17,3	13,6	6,3	5	2,8-5,2
T4 libre (pg/ml)	1,49	11,37	10,21	11,52	10,25	3,45	2,72	0,78-2,19
TSH (μU/ml)	2,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,55-4,78
Bilirrubina total (mg/dl)	1,5	2,1	-	1,7	-	1,5	1,9	0,2-1
ALT (U/l)	50	177	165	223	170	175	122	<41
AST (U/l)	33	90	68	78	-	79	-	<37
FA (U/l)	97	95	92	97	-	113	-	40-129
GGT (U/l)	27	35	-	29	25	60	44	11-50
Acs. antitiroideos (UI/ml)	-	-	-	<1,3	-	<1,3	-	<4,5
Acs. antimicrosomales- TPO (UI/ml)	-	-	-	<28	-	44	-	<60
TSI (mU/ml)	-	-	< 1,5	-	-	<1,5	-	<3,30
IL-6 (pg/ml)	-	-	7,5	-	-	3,7	-	<4,40
Cortisol (μg/dl)	-	-	-	-	-	11	8,7	5-25

*Analítica basal previa al evento. **Analítica extraída a la llegada del paciente al Servicio de Urgencias. *** Analítica al alta hospitalaria. ****Analíticas de control como paciente ambulante
 ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa

Tabla2. Resultados analíticos tras diagnóstico de agranulocitosis.

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Día 0*	Día 83**	Día 85***	Día 90***	Día 108****	Día 158****	Valores de referencia
Leucocitos ($10^3/\mu\text{l}$)	5,96	0,5	0,85	19,73	7,88	4,68	3,5-11
Neutrófilos ($10^3/\mu\text{l}$)	3,3	0	0	15,3	4,2	2,2	2-7,5
Hemoglobina (g/dl)	15,6	14,1	14,4	15,6	16,8	16,6	13-17
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$)	178	233	284	239	178	168	130-450
T3 libre (pg/ml)	2,5	3,1	2,3	2,4	2,4	3,3	2,8-5,2
T4 libre (pg/ml)	1,49	1,78	1,69	1,72	1,38	1,35	0,78-2,19
TSH (μU/ml)	2,15	<0,01	<0,01	<0,01	0,31	2,75	0,55-4,78

*Analítica basal previa al evento. **Analítica de seguimiento del episodio de hipertiroidismo.
 Analíticas extraídas durante el ingreso en Hematología. *Analíticas de control como paciente ambulante.

DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la importancia de la monitorización de potenciales EAs que, si bien poco frecuentes, son potencialmente graves. Con respecto a amiodarona, una monitorización de la función hepática y tiroidea, tal y como recomiendan las guías, fue clave⁶. Esta monitorización ha de realizarse al inicio, durante y tras la finalización del tratamiento. Esto es especialmente importante en este caso, donde el EA aparece 2 años después del inicio de amiodarona. La elevada vida media de amiodarona y su capacidad de acumulación en tejido adiposo pueden hacer que los EAs aparezcan tiempo después, lo que complica establecer una relación causal con el fármaco.

Con respecto a la agranulocitosis por metimazol, ésta es más probable durante los primeros meses de tratamiento⁸ y puede manifestarse de manera asintomática. En este caso, precisamente por esta asintomaticidad, la monitorización del hemograma durante el tratamiento fue clave para la identificación temprana. No existe consenso sobre el uso de G-CSF para la neutropenia asociada a metimazol si bien hay estudios que lo apoyan y en este caso el paciente parece beneficiarse^{9,10}. Ambos efectos adversos son dosis-dependientes, por lo que siempre debería emplearse la dosis mínima eficaz^{2,6}. Este caso constituye un claro ejemplo de cascada terapéutica, identificada y subsanada oportunamente. La revisión constante de la medicación ante la aparición de nueva sintomatología/EAs es fundamental en una población cada vez más polimedicada, y el papel vigilante de médicos y farmacéuticos resulta esencial para prevenir y detectar. Se aplicó el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad, obteniéndose en ambos casos una causalidad probable. Ante estos resultados, ambos EAs fueron notificadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giardina EG, Passman. Amiodarone: Adverse effects, potential toxicities, and approach to monitoring. UpToDate. 2021 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-adverse-effects-potential-toxicities-and-approach-to-monitoring>
2. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. Trends Cardiovasc Med. 2019 Jul;29(5):285–95.
3. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M.

Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. Trends Cardiovasc Med. 2023 May;33(4):252–62.

4. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. 2001;22(2).
5. Requeno Jarabo MN. Hipertiroidismo por amiodarona: efectos de la medicación a tener en cuenta. Aten Primaria. 2020 May;52(5):357–8.
6. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018 Mar 1;7(2):55–66.
7. Ficha Técnica de metimazol 5 mg (Tirodril®) comprimidos [Internet]. [cited 2025 Feb 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/24700/FT_24700.html
8. Khine A, Dhillon K, Jo L, Wormser V, Naing S, Mishra S. Two Cases of Methimazole-Induced Agranulocytosis With Their Risk Factors. AACE Clin Case Rep. 2022 Mar;8(2):82–4.
9. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. Drugs RD. 2017 Mar;17(1):91–6.
10. D. García, N. Peón, F. Torres, M.I. Hip-Avagnina, A. Martínez y M.E. di Croce. Cuatro casos de agranulocitosis por tiamazol [Internet]. [cited 2024 Jul 27]. Available from

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Ribociclib-induced vitíligo-like lesions: a case report and therapeutic considerations

PELÁEZ BEJARANO A., ESPEJO GUTIERREZ M.E.

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Spain.

Fecha de recepción: 21/02/2025 Fecha de aceptación: 25/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20250006000010>

RESUMEN

La terapia endocrina es el tratamiento estándar para las mujeres con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (HR+) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)-negativo, siendo el uso de inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 con inhibidores de la aromatasa el tratamiento de elección. Los tres fármacos disponibles han mostrado resultados de eficacia comparables, con efectos adversos variables pero predecibles y manejables (toxicidad hematológica, diarrea y daños en la función hepática). La toxicidad dermatológica asociada a los inhibidores de la CDK 4/6 es relativamente frecuente, representando hasta el 15% de todos los acontecimientos adversos notificados. Suele ser de intensidad leve a moderada y normalmente no constituye una toxicidad limitante de dosis. Sin embargo, las toxicidades cutáneas más graves son poco frecuentes y constituyen menos del 1% de los acontecimientos adversos notificados. El vitíligo o las lesiones similares al vitíligo son un acontecimiento adverso poco frecuente. El mecanismo exacto del desarrollo de lesiones similares al vitíligo durante el tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 sigue siendo desconocido. Este artículo presenta un caso clínico de una paciente con cáncer de mama metastásico avanzado HR+HER2 negativo diagnosticada de lesiones similares al vitíligo tras 7 meses de tratamiento con ribociclib y que requirió un cambio de inhibidor CDK 4/6 debido a toxicidad cutánea de grado 3 con resultado satisfactorio.

Palabras clave: reacción adversa a medicamentos, cáncer de mama, proteínas inhibidoras de la cinasa dependiente de ciclina, ribociclib, vitíligo.

Ribociclib-induced vitíligo-like lesions: a case report and therapeutic considerations

ABSTRACT

Endocrine therapy is the standard of care for women with advanced breast cancer that is hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) –negative, being the use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with aromatase inhibitors the preferred first-line treatment. The three available drugs have shown comparable efficacy results, with variable but predictable and manageable adverse effects (hematological toxicity, diarrhea, and liver function damage). Dermatological toxicity associated with CDK 4/6 inhibitors appears to be relatively common, accounting for up to 15% of all reported adverse events. It is usually mild to moderate in intensity and does not normally constitute dose-limiting toxicity. However, more serious skin toxicities are rare and constitute less than 1% of reported adverse events. Vitiligo or vitiligo-like lesions are a rare adverse event. The exact mechanism of the development of vitiligo-like lesions during CDK 4/6 inhibitors treatment is still unknown. This article presents a case report of a patient with advanced metastatic breast cancer HR+HER2 negative diagnosed with vitiligo-like lesions after 7 months of treatment with ribociclib and who required a switching of CDK 4/6 inhibitor due to grade 3 skin toxicity with a positive result.

Keywords: adverse drug reaction, breast cáncer, cyclin-dependent kinase inhibitor proteins, ribociclib, vitíligo.

INTRODUCTION

Cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) in conjunction cyclin D1 regulate cell-cycle progression. The inhibition of the pathway consisting of cyclin-D/CDK4/6 complex blocks the phosphorylation of retinoblastoma protein, thereby preventing cell-cycle progression from G1 to S phase¹. This is an effective therapeutic strategy for HR-positive advanced breast cancer, both as a first-line option² and in patients in whom disease has progressed while they were receiving endocrine therapy.

All three available CDK 4/6 inhibitors - palbociclib, ribociclib and abemaciclib - have shown comparable efficacy results, with variable but predictable and manageable adverse events (AE)³, including a wide range of cutaneous adverse-effects events, the most common of which is alopecia, followed by rash and pruritus⁴. Pivotal studies of CDK 4/6 inhibitors have shown that the most common cutaneous side effects are mild, with grade 3 rashes only occurring in 0.9% of patients, while the incidence of rashes or the degree of toxicity of CDK 4/6 inhibitors was not shown to have a prognostic impact. Vitiligo-like lesions are a dermatologic AE exceptionally reported with CDK 4/6⁵.

We report a case of grade 3 skin toxicity in a patient with metastatic breast cancer who was treated with ribociclib and developed vitiligo-like lesions after treatment.

CASE REPORT

A 42 year-old premenopausal woman was diagnosed in 2005 with invasive lobular, hormone receptor-positive (HR+) and human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), stage III breast cancer. She underwent a mastectomy and subsequently received adjuvant chemotherapy, radiotherapy and hormone therapy.

Twelve years after the initial diagnosis, the patient was referred back to our center due to elevated tumor markers. A PET scan revealed peritoneal carcinomatosis as the sole site of disease. In this context, an exploratory laparoscopy was performed, confirming metastatic recurrence of lobular breast cancer with the luminal A subtype. The disease-free interval was 15 years (at age 59). Therefore, based on the results of the MONALEESA-2 clinical trial, the patient began treatment with ribociclib 600 mg/day in combination with letrozole for hormone-sensitive metastatic breast cancer.

After six cycles of treatment, the patient tolerated the treatment well, and a partial response was observed. She did not develop neutropenia but did experience an elevation in transaminase levels, which resolved without incident. During the seventh cycle, the patient started complaining of an erythematous and pruritic rash on sun-exposed areas. Initial treatment with antihistamines was attempted, but the rash worsened, progressing to a generalized form affecting more than 30% of the body surface. Consequently, oral corticosteroids and antihistamines were prescribed, and ribociclib was temporarily discontinued. Twenty-nine days later, ribociclib was reintroduced with dose adjustment of 400 mg/day. Unfortunately, 48 hours later the patient reported scaly lesions on the arms and legs accompanied by intense itching. Given this situation, ribociclib was permanently discontinued due to limiting skin toxicity, and treatment with abemaciclib was started.

The causal association between ribociclib and vitiligo was placed in probable category by assessing causality using both the World Health Organization (WHO) Causality Assessment Scale and the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale⁶. She had not experienced any trauma, infections or any other dermatological problems preceding the onset of this symptom.

The patient was referred to the dermatology team for evaluation. She presented with hypopigmented macules and achromic lesions on her upper and lower limbs, as well as on her face. The lesions had a characteristic “confett” appearance due to their poorly defined borders. A diagnosis of ribociclib-induced multifocal vitiligo was made. As topic and systemic therapy was not improving the lesions, narrow-band UVB phototherapy (311 nm) was employed to promote repigmentation. The patient has initiated repigmentation in facial and arm regions, although the affected body surface remains extensive. The patient continues on abemaciclib without new lesions and maintains good clinical condition. She is followed up every 3 months.

DISCUSSION

Vitiligo is an acquired pigmentary autoimmune disorder consisting of developing hypopigmented macules due to the selective loss of melanocytes. Possible mechanisms for the development of vitiligo include autoimmunity, oxidative stress, melanocyte self-destruction, and genetic predisposition. Although, the exact mechanism of the development of viti-

ligo-like lesions during CDK 4/6 inhibitors treatment is still unknown; one hypothesis is that dysregulation of the keratinocyte cell cycle may result in the loss of survival stimuli for neighbouring melanocytes⁷. It has also been proposed that melanocytes, damaged by ultraviolet radiation, may be targets of an increased immune system after CDK 4/6 inhibition due to loss of immune tolerance resulting from reduction of immunosuppressive regulatory T cells and activation of cytotoxic T cells⁸. In addition, it might be interesting further investigations about the immune-mediated mechanism that could explain the irreversible vitiligo-like skin toxicity⁷. Our patient could not have the lesions completely removed and no literature has been found describing the removal of the lesions once they have developed.

The ENCADO (European Network for Cutaneous Adverse event to Oncologic drugs) group reported for the first time cases of vitiligo-like lesions following the use of CDK 4/6 inhibitors in the treatment of 19 patients with metastatic breast cancer at six European university centres³. Of these patients, 18 (94.7%) were treated with ribociclib and only one with palbociclib. No cases of abemaciclib-associated vitiligo were reported. All of them were women with a mean age of 63.1 (58-79) years. The mean time on ribociclib treatment until the onset of vitiligo was 5.3 (1-10) months. In most of the cases described, patients were treated with high potency steroid cream and/or calcineurin inhibitors with variable response. Only 5 patients (27.8%) received UVA/UVB phototherapy. Our patient was 59 years old when she started ribociclib and continued for 7 months until it was definitively discontinued due to severe skin toxicity. It should be noted that although it has been reported in the literature that patients were treated with high potency steroid cream, in our case, due to severity, both corticosteroids and systemic antihistamines were required.

A slightly different toxicity profile was described for abemaciclib, probably due to its higher selectivity for CDK4 versus CDK6 (14 times more specific)⁹. This may explain why the patient did not worsen her skin lesions after switching from ribociclib to abemaciclib.

Cutaneous adverse events are not taken into consideration when choosing what CDK 4/6 inhibitor offer to the patient. Nevertheless, real-world data have shown that skin toxicity could reduce the tolerability of the therapy for the breast cancer patients, leading to a 25% discontinuation rate¹⁰. Skin toxicities decrease patients' quality of life, which impacts their

adherence to treatment and can affect their personal, social, and work relationships, compromising treatment success and patient survival⁴. In our case, the sudden appearance of the lesions caused psychological distress to the patient. This fact, combined with the feeling of anxiety generated by a breast cancer relapse, had a direct impact on our patient's quality of life.

Our case should add to the knowledge gained from existing case reports in the literature. Firstly, because of the development of vitiligo-like lesions induced by ribociclib and, secondly, due to grade 3 skin toxicity, it might be necessary to switch the patient's treatment.

CONCLUSIONS

Ribociclib-induced vitiligo or vitiligo-like lesions are rare adverse events. Lesions can cause psychological distress to patients and affect compliance with treatment. This clinical case highlights the rarity of this adverse event and provides an opportunity to switch to CDK 4/6 inhibitor therapy with a positive outcome.

ETHICAL CONSIDERATIONS

This study was conducted in accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this report and any potentially identifiable images or data.

FUNDING

This research received no external funding.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharaf B, AlMasri R, Abdel-Razeq N, Salama O, Hamad I, Abunasser M et al. Vitiligo-Like Lesions in a Patient with Metastatic Breast Cancer Treated with Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor: A Case Report and Literature Review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022 5; 15:5-10.
2. Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: a network meta-analysis.

Cancer Treat Rev. 2020; 90:102086.

- 3.** Sollena P, Vasiliki N, Kotteas E, Stratigos AJ, Fattore D, Orlandi A, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors and Dermatologic Adverse Events: Results from the EADV Task Force “Dermatology for Cancer Patients” International Study. *Cancers (Basel)*. 2023 J18; 15(14):3658.
- 4.** Pasqualoni M, Orlandi A, Palazzo A, Garufi G, Cannizzaro MC, Pontolillo L et al. Case report: Vitiligo-like toxicity due to ribociclib during first-line treatment of metastatic breast cancer: two cases of premature interruption of therapy and exceptional response. *Front Oncol*. 2023; 13:1067264.
- 5.** Sibaud V, Sollena P. Dermatologic toxicities to inhibitors of cyclin-dependent kinases CDK 4 and 6: An updated review for clinical practice. *Ann Dermatol Venereol*. 2023; 150(3):208-212.
- 6.** Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
- 7.** Gao S, Wei G, Hao Y. Vitiligo-like lesions induced by cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor Palbociclib: a case report and literature review. *Pathol Oncol Res*. 2023; 29:1611115.
- 8.** Chan OB, Su JC, Yazdabadi A, Chan A. Drug induced vitiligo-like depigmentation from a CDK 4/6 inhibitor. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022; 18(2): e154-e156.
- 9.** Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2020 Nov; 90:102086.
- 10.** Raschi E, Fusaroli M, La Placa M, Ardizzoni A, Zamagni C, Poluzzi E et al. Skin toxicities with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: Signals from disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(2):247–55.



Desafíos en la terapia de la calcifilaxia: la importancia del farmacéutico hospitalario en la gestión de tratamientos especializados

GONZÁLEZ BARTOLOMÉ J., FERNÁNDEZ LISÓN L. C.

Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, España. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Fecha de recepción: 05/04/2025 Fecha de aceptación: 16/05/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20250006000011>

RESUMEN

El presente artículo describe, desde la perspectiva del farmacéutico hospitalario, la compleja intervención terapéutica en una paciente con calcifilaxia asociada a bacteriemia por *Escherichia coli*, infección en úlceras de miembros inferiores y complicaciones inmunohematológicas. El objetivo del estudio fue evidenciar la importancia de la coordinación interhospitalaria para la adquisición de medicamentos poco comunes, la revisión y validación de posologías, y la capacitación del personal sanitario en la administración de terapias especializadas. Se analiza un caso clínico en el que se implementa la administración de tiosulfato de sodio intravenoso (dosis inicial de 12,5g, con posibilidad de incremento a 25g) 30–60 minutos post-hemodiálisis, junto con la monitorización estrecha de parámetros hemodinámicos y bioquímicos. Tras múltiples sesiones de hemodiálisis y la aplicación de terapias de aféresis (plasmaféresis y reoaféresis) para el manejo del síndrome de hiperviscosidad, se observó una evolución clínica caracterizada por deterioro hemodinámico, síntomas de encefalopatía y alteraciones digestivas, posiblemente relacionadas con efectos adversos al tiosulfato. Los hallazgos resaltan el papel esencial del farmacéutico hospitalario en la optimización del tratamiento, la identificación temprana de efectos adversos y la integración de estrategias terapéuticas complementarias, garantizando así la seguridad y eficacia del abordaje terapéutico en pacientes de alta complejidad.

Palabras clave: calcifilaxia, hemodiálisis, tiosulfato de sodio, bacteriemia, plasmaféresis, Farmacia hospitalaria.

Challenges in the treatment of calciphylaxis: the importance of the hospital pharmacist in the management of specialized treatments

ABSTRACT

This article describes, from the perspective of the hospital pharmacist, the complex therapeutic intervention in a patient with calciphylaxis associated with *Escherichia coli* bacteremia, lower limb ulcer infections, and immunohematological complications. The objective of the study was to highlight the importance of interhospital coordination for acquiring rarely used medications, reviewing and validating dosages, and training healthcare staff in the administration of specialized therapies. Methodologically, a case study analysis was conducted in which the intravenous administration of sodium thiosulfate (initial dose of 12.5 g, with the possibility of increasing to 25 g) was implemented 30–60 minutes post-hemodialysis, along with close monitoring of hemodynamic and biochemical parameters. Following multiple hemodialysis sessions and the application of apheresis therapies (plasma exchange and rheopheresis) to manage the hyperviscosity syndrome, the patient exhibited a clinical course marked by hemodynamic deterioration, encephalopathy symptoms, and digestive alterations, which led to the withdrawal of thiosulfate. The findings underscore the essential role of the hospital pharmacist in optimizing treatment, early detection of adverse effects, and the integration of complementary therapeutic strategies, thereby ensuring the safety and efficacy of the therapeutic approach in high-complexity patients.

Keywords: Calciphylaxis, Hemodialysis, Sodium Thiosulfate, Bacteremia, Plasma Exchange, Hospital Pharmacy

INTRODUCCIÓN

El manejo terapéutico de pacientes con calcifilaxis, alteración vascular grave poco frecuente (1-4%) pero con elevada tasa de mortalidad (60-80% a los 9 meses del diagnóstico) como consecuencia de las complicaciones asociadas a los procesos infecciosos de las lesiones cutáneas¹, constituye un verdadero desafío clínico dada su complejidad. En este contexto, el rol del farmacéutico hospitalario es fundamental, pues implica no solo la gestión de medicamentos de difícil acceso, sino también la revisión de posologías, garantía de estabilidad del fármaco y la capacitación del personal involucrado en su administración.

El caso clínico muestra la evolución de una paciente con lesiones en miembros inferiores compatibles con calcifilaxis y complicaciones asociadas con síndrome de hiperviscosidad y alteraciones hematológicas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 71 años con antecedentes de HTA, EPOC, HTP moderada, SAOS, ERC secundaria a glomerulonefritis membrano-proliferativa en diálisis a través de FAV autóloga HC en MSI², anemia de trastorno crónico, linfoma linfoplasmocitoide, vasculitis leucocitoclástica, collagenosis, síndrome de Sjögren y fibromialgia.

La paciente acude múltiples veces a urgencias por úlceras en ambos miembros inferiores, iniciando parches de Fentanilo por dolor incoercible. Por otro lado, se objetiva pérdida de apetito con signos de desnutrición proteico-calórica a pesar de toma de batidos hiperproteicos. Vuelve a acudir a urgencias por cuadro de declive clínico y manejo inadecuado del dolor, presentando lesiones en miembros inferiores en el contexto de enfermedad venosa crónica (clasificación CEAP 6 bilateral) y bacteriemia secundaria a *Escherichia coli*, procesando ingreso hospitalario.

La paciente acude a sesión de hemodiálisis con mal estado general, fiebre de 38°C y dolor a pesar de parche fentanilo 25mcg. Tras interconsulta a Dermatología, impresiona su estado de calcifilaxis, pautando limpieza de las úlceras con clorhexidina jabonosa, suero, y sulfadiazina argéntica, además de valorar realizar tratamiento con tiosulfato de sodio³. Se decide iniciar el tratamiento con tiosulfato de sodio intravenoso para el manejo de la calcifilaxis, administrándolo 30-60 minutos después de diálisis, con una dosis inicial de 12,5g y posibilidad de incremento a 25g en pacientes con peso superior a 60 kg, condicionado a la tolerancia clínica⁴.

Tras diez sesiones de hemodiálisis con posterior administración de tiosulfato, se visualiza mejoría de los parámetros inflamatorios⁵ (Tabla I), pero se registra un marcado deterioro hemodinámico, con cifras tensionales descendidas (hasta 90/40mmHg) y un incremento de molestias en los miembros inferiores. A pesar de una buena tolerancia a la alimentación, se evidencia la aparición de síntomas como sensación de náuseas y desorientación, lo que genera sospecha de encefalopatía secundaria a la administración de tiosulfato sódico. La gasometría venosa realizada mostró niveles normales de potasio y calcio, acompañados de una ligera hipercapnia. Ante estos hallazgos, se toma la decisión de retirar el tiosulfato, manteniendo una vigilancia estrecha y considerando la posible transfusión de un concentrado de hematíes, en función de la evolución neurológica de la paciente. Asimismo, se continuó con el manejo antibiótico y se instauraron sesiones de aféresis terapéutica (plasmaféresis y reoaféresis) para abordar el probable síndrome de hiperviscosidad, confirmado por la elevación de IgM y la positividad de criocrito⁶.

DISCUSIÓN

La complejidad de este caso radica en la coexistencia de diversas patologías y en la necesidad de un manejo terapéutico altamente individualizado. La calcifilaxis, a la que se enfrentaba la paciente, es una condición de difícil abordaje que conlleva un riesgo elevado de complicaciones, sobre todo en individuos con múltiples comorbilidades como la insuficiencia venosa crónica y la bacteriemia. La administración de tiosulfato intravenoso se planteó como una opción terapéutica innovadora para contrarrestar los efectos del depósito de calcio en los tejidos blandos; sin embargo, su uso se asoció a la aparición de efectos adversos como encefalopatía y síntomas digestivos, lo que obligó a reevaluar y ajustar el plan de tratamiento.

El abordaje terapéutico se vio complementado con la utilización de aféresis terapéutica, en forma de plasmáféresis y reoaféresis, con el fin de reducir la viscosidad sanguínea y mejorar la respuesta inmune, especialmente ante la sospecha de un síndrome de hiperviscosidad. La integración de estos procedimientos permitió mejorar la perfusión y la respuesta inflamatoria, marcando una evolución favorable en el estado general de la paciente, a pesar de los episodios de hipotensión y deterioro neurológico.

Desde el ámbito farmacéutico hospitalario, la intervención en este caso fue decisiva para optimizar

Tabla 1. Evolución de los parámetros inflamatorios y del metabolismo mineral-óseo de la paciente.

	Día -1	Día 0	Día 3	Día 7	Día 10	Día 12	Día 14	Día 17	Día 19	Día 21
PCR (mg/L)	266	275	131	55.40	52.70	58.50	53.80	44.70	41.20	34.40
Procalcitonina (ng/mL)	2.03	5.17	4.66	-	3.03	2.71	1.92	0.83	0.80	0.43
Fibrinógeno (g/L)	-	-	5.36	5.03	4.24	-	4.10	2.63	-	1.93
Proteínas totales (g/dL)	4.60	5	4.60	4.20	4.50	4.70	-	-	4.10	4.40
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7.39	8.04	9.96	11.75	6.28	6.61	6.05	4.15	3.52	4.56
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	5.95	6.91	8.18	10.28	3.93	4.23	3.69	2.07	1.53	2.21
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	0.92	0.99	1.25	1.04	1.91	2	2.01	1.77	1.69	2.06
Hemoglobina (x10 ⁹ /L)	9.90	9.90	9.70	10.10	9.40	9.40	8.90	8.20	7.90	7.70
Plaquetas (g/dL)	82	119	123	77	206	121	229	124	57	69
Calcio (mg/dL)	7.50	7.70	8.20	7.40	7.80	8.20	8.20	8	7.90	8.20
Fosfato (mg/dL)	1.50	2.50	1	0.40	-	4.50	-	-	3.30	-

la terapia y garantizar la seguridad del paciente. Ante la necesidad de emplear tiosulfato intravenoso, un fármaco de uso poco frecuente, se coordinó su adquisición mediante redes interhospitalarias, asegurando la disponibilidad del medicamento en condiciones óptimas de almacenamiento y transporte, siguiendo rigurosos protocolos de calidad. Posteriormente, se procedió a la revisión y validación de la posología, constituyendo otro aspecto crítico. Se estableció una dosis inicial de 12,5g, con la opción de escalado a 25g en función de la tolerancia clínica y peso del paciente, siendo fundamentado en una revisión exhaustiva de la literatura. Además, se diseñó un protocolo detallado para la preparación y administración del fármaco, recomendando su dilución en 150mL de suero

glucosado y una infusión controlada durante 30- 60 minutos⁷. Esta estrategia permitió minimizar el riesgo de efectos adversos y facilitó una monitorización estrecha durante y después de la administración.

La capacitación del personal de enfermería fue otro pilar esencial. Se realizó una sesión formativa en la que se explicó en detalle los procedimientos de dilución, administración y vigilancia postinfusional, enfatizando la identificación temprana de signos de intolerancia, como la aparición de náuseas, desorientación y alteraciones en la gasometría. Esta comunicación efectiva con el equipo multidisciplinario posibilitó la rápida detección de complicaciones y la adecuada modificación del tratamiento, como fue el

caso del retiro del tiosulfato tras evidenciarse signos de encefalopatía.

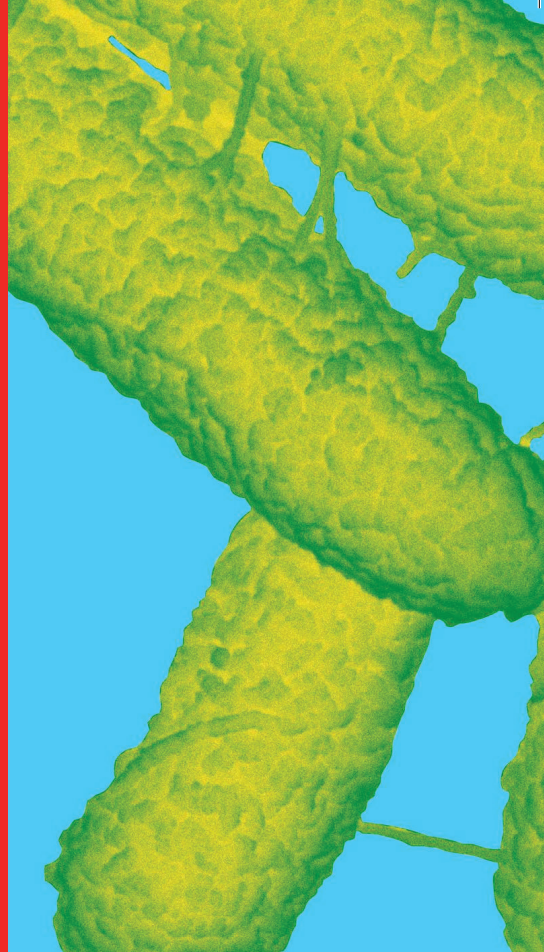
Finalmente, la estrecha colaboración con otras especialidades, especialmente hematología y medicina interna, permitió la integración de terapias complementarias (plasmaféresis y reoaféresis) para abordar el síndrome de hiperviscosidad y optimizar la respuesta global del paciente. La coordinación y seguimiento continuo fueron determinantes para ajustar el plan terapéutico ante la evolución clínica, consolidando el papel del farmacéutico como un eslabón fundamental en la toma de decisiones en entornos de alta complejidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez JE, Vargas JG, Echeverri JE et al. Calciflaxis y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb.* 2011;36(2):149-52.
2. Loidi Pascual L, Valcayo Peñalba A, Oscoz Jaime S et al. Calciphylaxis. A review of 9 cases. *Med Clin (Barc).* 2016;147(4):157-61.
3. Ossorio-García L, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C et al. Tratamiento multimodal de la calcifilaxis con tiosulfato sódico, alprostadil y oxigenoterapia hiperbárica. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(8):695-7.
4. De Miguel Bouzas JC, Castro Tubío E, Villamayor Blanco L. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis). *Farm Hosp.* 2017;41(5):638-9.
5. Valga F, Monzón T, Rincón M et al. ¿Sinergia del tratamiento con tiosulfato sódico y hemodiálisis extendida en el manejo de la calcifilaxis? A propósito de un caso. *Nefrol (Engl Ed).* 2021;42(3):354-6.
6. Kosmadakis G. Rheopheresis: A narrative review. *Int J Artif Organs.* 2022;45(5):445-54.
7. Mateos Egido E, Álamo Medina A, Ródenas Gálvez AC et al. Sodium thiosulfate for the treatment of acenocumarol-induced calciphylaxis in a patient with preserved kidney function. *Farm Hosp.* 2017;41(3):425-7.



Liderando el rumbo de la medicina



Desafíos y avances en la estimación de la carga anticolinérgica en pacientes mayores durante la última década

DÍAZ ACEDO, R.¹, VILLALBA MORENO ÁNGELA M.², SÁNCHEZ FIDALGO S.³

1.Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, 41014 Sevilla, Spain.

2.Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda Manuel Siurot S/N. Planta Sótano. 41013 Sevilla, Spain.

3.Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Sevilla, 41009 Sevilla, Spain.

Fecha de recepción: 10/03/2025 Fecha de aceptación: 27/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20250006000012>

RESUMEN

Existen numerosas escalas para estimar la carga anticolinérgica, pero no existe consenso sobre cuál es la más adecuada para cada tipo de paciente o para predecir un determinado efecto adverso, lo que genera incertidumbre clínica. Muchas de las escalas no consideran factores críticos como la dosis del medicamento, la farmacodinámica específica del paciente o las vías de administración.

La metodología de la escala MARANTE está alineada con la de la Drug Burden Index (DBI) en cuanto a contemplar la dosis administrada de fármaco, pero añade también el factor de la potencia anticolinérgica de cada medicamento. Sin embargo, muchos autores que han desarrollado escalas basándose en revisión de las previas han excluido aquellas basadas en fórmulas matemáticas, por lo que las escalas actuales resultan limitadas.

La mayoría de las nuevas escalas anticolinérgicas simplifican excesivamente los procesos farmacológicos no teniendo en cuenta aspectos clave que podrían afectar al efecto anticolinérgico de los medicamentos y, además, son difícilmente estandarizables y difícilmente exportables a otros países. Las futuras investigaciones deben centrarse en desarrollar una herramienta que tenga en cuenta tanto la dosis como la potencia del medicamento, que sea fácilmente actualizable y que pueda adaptarse a diversas poblaciones. Una escala anticolinérgica ideal contaría con un algoritmo para actualizaciones rápidas, asegurando así una herramienta dinámica, estandarizada y aplicable a nivel global.

Palabras clave: Personas mayores, Efectos anticolinérgicos, Antagonistas colinérgicos, reacciones adversas a medicamentos.

Challenges and Advances in Estimating Anticholinergic Load in Older Patients Over the Last Decade

ABSTRACT

Anticholinergic scales have been developed to assess the burden of anticholinergic medications, which are known to have adverse effects in older adults. Despite the availability of 19 such scales, there is no consensus on the most accurate one for estimating the burden or predicting adverse outcomes, leading to clinical uncertainty. Many scales do not consider critical factors such as drug dosage, patient-specific pharmacodynamics, or administration routes.

The MARANTE scale's methodology aligns with the Drug Burden Index (DBI), yet some anticholinergic scales reviews overlook such formula-based scales despite their predictive capabilities. Current scales often fail to address the complexities of drug interactions and the potential for tolerance development.

Most new anticholinergic scales oversimplify pharmacological processes by categorizing drugs into a scoring system without standardization or universal applicability. Future research should focus on developing a tool that accounts for both drug dose and potency, is easily updatable, and can be adapted to various populations. An ideal anticholinergic scale would feature an algorithm for rapid updating, ensuring a dynamic, standardized, and globally applicable tool.

Keywords: Aged, Anticholinergic effects, Cholinergic Antagonists, Adverse Drug Event.

CARTA AL EDITOR

Sr. Director,

la carga anticolinérgica (CA) de los medicamentos y sus efectos adversos en la salud de los pacientes, especialmente en los mayores, son bien conocidos. Sin embargo, aún no existe un consenso sobre la mejor herramienta para estimar la CA de cada paciente ni cuál predice mejor los efectos adversos en cada población. Esto genera incertidumbre al tomar decisiones clínicas basadas en la CA.¹

Desde la revisión sistemática de Duran et al. (2013)², que incluyó una evaluación de los medicamentos incluidos en las escalas anticolinérgicas (EA) ya existentes para sugerir luego la creación de una escala combinando toda la información disponible, muchos autores han seguido estas metodologías de revisión para desarrollar nuevas EA. Sin embargo, estas escalas no consideran factores que pudieran influir como podrían ser la dosis del fármaco administrado al paciente, ni otras características farmacodinámicas o farmacocinéticas, ni cómo se debe modular la contribución de un fármaco a la CA total según su vía de administración.

Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática que identifica 19 EA aplicables a mayores de 65, de las cuales 8 han sido desarrolladas en los últimos 10 años³. De todas ellas, únicamente una [4] ha considerado el efecto de la dosis administrada de fármaco, efecto que, a priori, parece fundamental tener en cuenta porque los efectos adversos anticolinérgicos son dosis-dependientes.

Esta nueva escala⁴, llamada escala MARANTE, se ha diseñado como herramienta para vincular potencia y dosis para estimar la carga anticolinérgica en pacientes mayores. Esta herramienta ha sido validada en pacientes mayores de 80 años, demostrando asociación positiva entre puntuación alta en la escala y mortalidad (HR 2.3, 95% CI 1.07-4.78) y hospitalización (HR 1.7, 95% CI 1.13-2.459). Para definir el espectro de dosis de los anticolinérgicos, han considerado una dosis diaria recomendada específica para geriatría y, en base a ella, han definido cuatro rangos de dosis: baja, moderada, alta y muy alta. Para calcular la carga en base a esta escala, para cada fármaco, se multiplica la potencia del fármaco por un factor en función del rango de dosis administrado.

Esta aproximación recuerda al trabajo de Hilmer et al (2007⁵ donde se desarrollaba la herramienta Drug Burden Index (DBI), pero la DBI no consideraba el potencial anticolinérgico de los fármacos. Además, muchas de las escalas desarrolladas siguiendo la metodología de Durán et al. (2013)², excluyeron las escalas basadas en fórmulas matemáticas, a pesar de que la DBI⁵, por ejemplo, es una fórmula ampliamente utilizada y validada para múltiples poblaciones en la predicción de múltiples efectos adversos. De hecho, Tristancho et al. (2022)¹ determinaron que la DBI era la escala con el mayor valor predictivo para detectar deterioro cognitivo en pacientes crónicos complejos mayores de entre 10 escalas validadas.

Por tanto, considerar el efecto de la dosis parece contribuir a una estimación de la CA de mayor calidad. Sin embargo, creemos que hay muchos más factores que influyen y que no han sido tenido en cuenta en ninguna de las escalas recientemente publicadas³: afinidad de los diversos fármacos por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, posibilidad de efectos sinérgicos o antagónicos de los medicamentos, posibilidad de desarrollo de tolerancia, impacto de las vías de administración diferentes a la vía oral, etc. De hecho, la metodología más común para el desarrollo de nuevas EA consiste en la revisión de las listas de fármacos incluidos en las escalas previamente publicadas y la posterior categorización de estos en función de su potencia anticolinérgica³. Además, en función del país en el que se está desarrollando la escala, se seleccionarán unos u otros fármacos, dado que hay diferencias de autorización y comercialización de los diversos fármacos anticolinérgicos entre países. Por tanto, estandarizar las herramientas y definir una escala ideal universal para la estimación de CA resulta muy complicado.

En nuestra opinión, a pesar del creciente número de herramientas desarrollados en los últimos años, estas no resuelven las limitaciones previamente detectadas en el cálculo de la CA, por lo que seguir investigando en este campo y desarrollar una nueva herramienta que trate de solventarlas sigue siendo necesario. Además, es importante dotar a la herramienta de un algoritmo que permita que la escala sea rápidamente actualizable, dada la velocidad con la que las agencias reguladoras aprueban nuevos fármacos en los diferentes países, sin que deje de ser fácilmente aplicable. El hecho de disponer de un algoritmo para la fácil inclusión de fármacos en

la herramienta, permitiría, además, poder adaptar la herramienta a diferentes poblaciones, contribuyendo al desarrollo de una herramienta universal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tristancho-Pérez, Á., Villalba-Moreno, Á., de Molina, M. D. L. M, Santos-Ramos, B., Sánchez-Fidalgo, S. (2022). The predictive value of anticholinergic burden measures in relation to cognitive impairment in older chronic complex patients. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/jcm11123357>
2. Durán, C. E., Azermai, M., & Stichele, R. H. V. (2013). Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(7), 1485–1496. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1499-3>
3. Díaz-Acedo R, Villalba-Moreno AM, Santos-Ramos B and Sánchez-Fidalgo S (2025). Systematic review on the use of anticholinergic scales in elderly chronic patients, *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 21 (3) 117-133, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.12.004>
4. Klammer, T. T., Wauters, M., Azermai, M. et al. (2017). A novel scale linking potency and dosage to estimate anticholinergic exposure in older adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 120(6), 582–590. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12699>
5. Hilmer, S. N., Mager, D. E., Simonsick, E. M. et al. (2007). A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *JAMA Internal Medicine* 167(8),781-787. doi: 10.1001/archinte.167.8.781.



Dispensación y entrega informada: selección de la mejor estrategia basada en “patient journey”

CASTAÑO AMORES C., NIETO GÓMEZ P.

Servicio de Farmacia, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, España.
Calle Malagón s/n 13500, Puertollano, Ciudad Real, España

Fecha de recepción: 20/03/2025 Fecha de aceptación: 09/05/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20250006000013>

Dispensing and informed delivery: selecting the best “Patient journey”-based strategy.

CARTA AL EDITOR

Sr director:

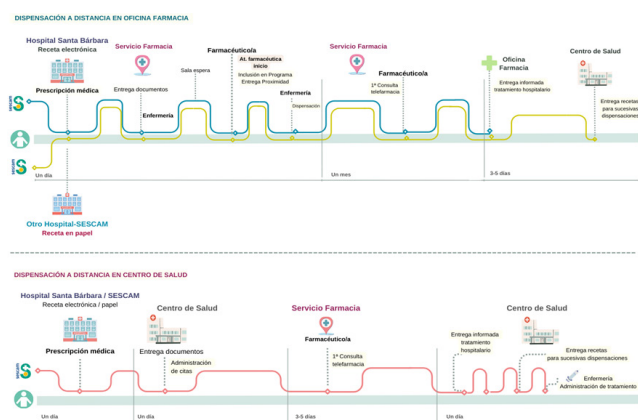
En el marco de instaurar políticas sanitarias orientadas a abordar el reto demográfico en España, la implantación de modelos de dispensación hospitalaria transfronterizos, como es la dispensación y entrega informada (DEI) a través de Oficinas de Farmacia (OF) o Centros de Salud (CS), representa una iniciativa que previsiblemente se extenderá a la mayoría de los Servicios de Farmacia en los próximos años. En nuestro caso particular, un hospital comarcal, actualmente coexisten ambos modelos de dispensación a distancia. Recientemente, hemos iniciado un Programa de Entrega en Proximidad en colaboración con las OF para pacientes residentes en zonas en riesgo de despoblación en Castilla-La Mancha, sumándose al servicio de DEI en CS que ya se ofrecía a algunos pacientes que viven a localidades muy alejadas del hospital. Ambos modelos, se combinan con la telefarmacia, como herramienta clave para garantizar la continuidad asistencial. Si bien podría parecer que la instauración de un modelo excluye al otro, nuestra experiencia demuestra que su coexistencia permite abordar distintos perfiles y necesidades de los pacientes. Analizar el Patient Journey de cada modelo nos ha permitido identificar sus fortalezas y limitaciones, haciéndolos complementarios y necesarios. Aunque las ventajas e inconvenientes de la DEI han sido descritos previamente¹, nos gustaría compartir algunas reflexiones clave a partir de nues-

tra experiencia. La DEI a través de las OF se posiciona como una alternativa accesible para aquellos pacientes cuya prescripción electrónica se genera en nuestro hospital, permitiendo un acceso inmediato a la receta digital. Sin embargo, en los casos en los que el paciente debe acudir a otro hospital para determinadas especialidades médicas (ej. oncología o nefrología), la falta de integración digital de prescripción única en la Comunidad Autónoma introduce una complejidad adicional: la gestión de la receta médica manual. Como se observa en la Figura 1, estos pacientes deben acudir al CS para la entrega y remisión de la receta al Servicio de Farmacia o, en su defecto, desplazarse directamente a este. Este paso añadido en el circuito supone un inconveniente que puede desincentivar la participación en el programa y generar un coste de oportunidad para el sistema sanitario. No obstante, la DEI mediante OF es una solución óptima para pacientes que residen en localidades muy alejadas del hospital y del CS de referencia.

Por otro lado, la DEI a través de CS puede ser la mejor opción para pacientes que requieren la administración del tratamiento por un profesional sanitario en el momento de la recogida, personas mayores que prefieren un proceso más sencillo o aquellos con alta frecuentación en su CS. En un momento en el que la inteligencia artificial y transformación digital dominan el debate sanitario, resulta paradójico que aún enfrentemos barreras en la digitalización de procesos

esenciales como la prescripción electrónica, imprescindible para garantizar la continuidad asistencial. El impacto positivo de estas iniciativas, alineadas con el concepto de hospital líquido, puede verse diluido si no se establecen circuitos eficientes, ágiles y accesibles para los pacientes. En gestión sanitaria, especialmente cuando desarrollamos actuaciones centradas en el paciente, conviene recordar una de las ideas clave de Xavier Marcet: La agilidad es la condición de cualquier estrategia².

Figura 1. Patient journey de los modelos de dispensación y entrega informada



BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Mora-Cortés M, Domínguez-Cantero M, RíosSánchez E, Borrero-Rubio JM. Telefarmacia: diferentes modelos para un mismo objetivo. Ilaphar. 2024;1.
2. Marcet X. Esquivar la mediocridad. 19ª ed. Barcelona: Plataforma Empresa; 2018.



¿Creías que conocías todo en automatización?

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



Fecha: 10/11/2025 08:18:43

PRALIDOXIMA VIAL 200 MG

Extracción: Tipo 4

Habitación

Planta

Unidades
50

CONFIRMAR

SALTAR

Otros stocks: 12

Stock actual: 12



Contacte con nuestros especialistas en: info@sanustech.eu

Estamos cerca en...

www.sanustech.eu

info@sanustech.eu

(+34) 96 362 76 22

sanustech