REVISTA DE LA

ISSN 1131-9429

OFIL

30 1991 2020 Aniversario

ILAPHAR

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 30/3/2020

Editoriales

Necesitamos una vacuna
Sierra-Sánchez JF 173

Lo que la COVID-19 se llevó... y algunas cosas que también debió llevarse
Poveda Andrés JL 175

Homenaje a los farmacéuticos en la pandemia COVID-19
Martí Bernal C 177

La otra pandemia
Palacios García SA 178

El ser humano, el único animal que necesita un amo para vivir
Fernández Ferreiro A, González Barcia M 179

Artículos Especiales

Transparencia, equidad y acceso a los medicamentos: a propósito de la pandemia por COVID-19
Leache L, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M, Erviti J 185

Mascarillas: producto imprescindible en la pandemia COVID-19
Márquez Peiró JF, Gaspar Carreño M, García Cases S, Achau Muñoz R 189

Originales

Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19
Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A 193

Abordaje nutricional en pacientes críticos diagnosticados de neumonía por COVID-19
Rubio Alonso L, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Belló Crespo M, Soler Company E 201

Los Comités de Ética Asistencial y los Comités de Ética de la Investigación en España: organización, regulación y funciones
González-Bermejo D, Solano MD, Polache J, Mulet A, Barreda D, Soler-Company E 206

Analysis of potentially inappropriate medications prescribed to older patients in a hospital setting
Mónico B, Freire I, Mendes M, Morgado M, Morgado S, Fonseca MO 212

Costo efectividad de insulina lispro protamina (NPL) *vs.* combinación de insulina NPH + insulina rápida
Villarreal Ríos E, Montoya Hernández MA, Vargas Daza ER, Cervantes Becerra RG, Galicia Rodríguez L, Martínez González L 221

Factors of the development of pharmaceutical care in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM)
Calvo EG, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S 227

Daños citogenéticos generados por el uso de metrotrexate para tratamiento de artritis reumatoidea
Jiménez Madrid JH, Lucumí Moreno A 233

Revisión

Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España
Holgado MA, Candil-Recio J 240

Casos Clínicos

Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with sitagliptin
Díaz-Acedo R, Serrano-Giménez R, Hernando-Jiménez V, Fobelo-Lozano MJ 251

Pharmacokinetic monitoring in ambulatory treatment with teicoplanin for chronic knee prosthetic infection
Martínez-Romero GJ, Nagore Gallego MD, Gómez Marín R, Serrano Olaizola A 253

Necrosis esofágica aguda secundaria a quimioterapia por cáncer de colon
Pacheco López P, Titos-Arcos JC, Ricote Sánchez G, León Villar J 257

Cartas al Director

COVID-19: el turno de los anticoagulantes
Scolari MJ 260

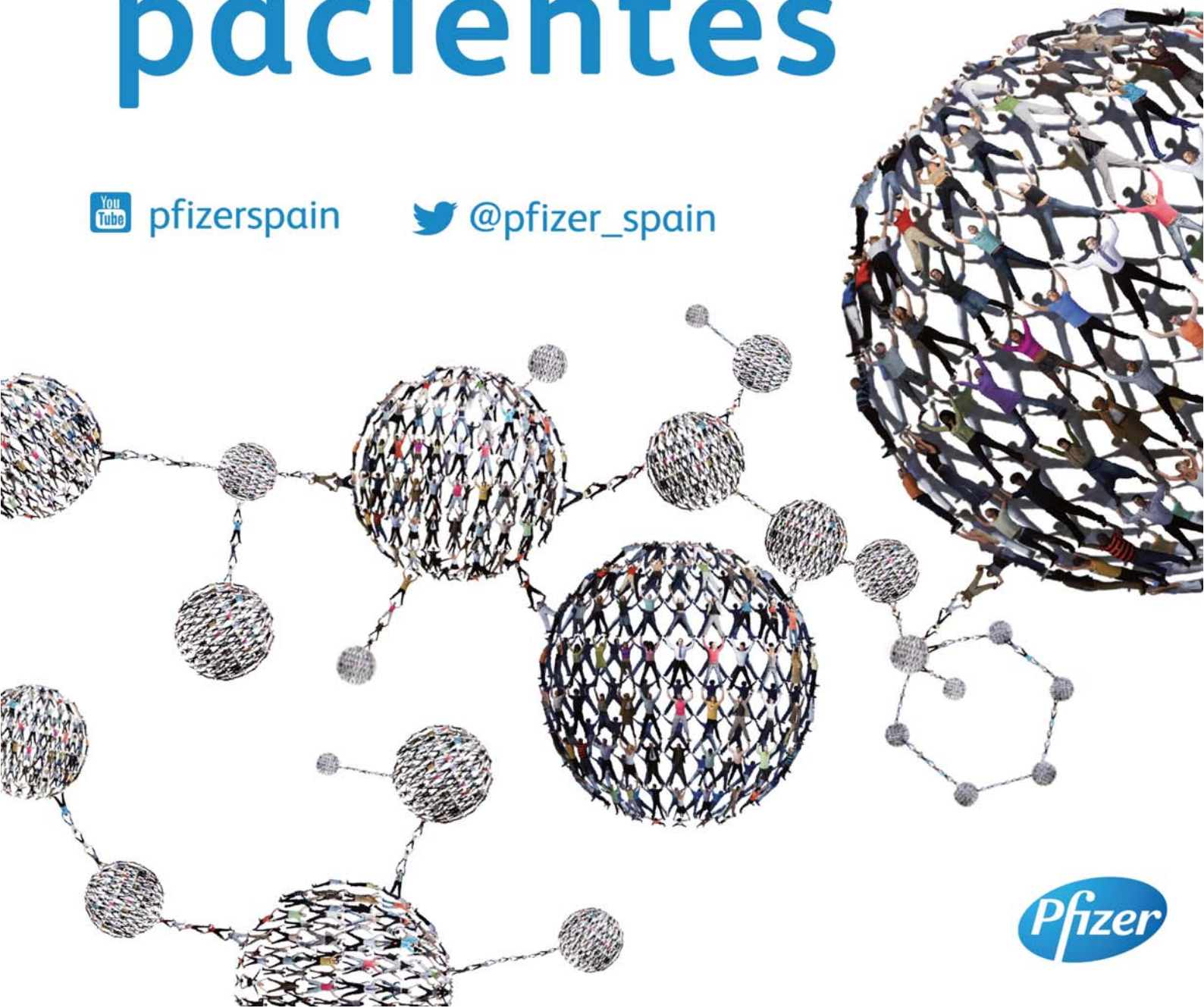
Interações medicamentosas em doentes crónicos, diabéticos e com dislipidémia
Esteves Fernandes DS, Jesus A 262

Seguridad en las prácticas de laboratorio: caso de los practicantes de farmacia
Ludeña-Poma J 264

Innovaciones que **cambian** la **vida** de los **pacientes**

pfizerspain

@pfizer_spain



Pfizer

REVISTA DE LA
OFIL 30 1991 2020 Aniversario
ILAPHAR Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy
PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

DIRECTOR
Enrique Soler Company. PhD., PharmD.
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Universidad de Valencia. Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

COMITÉ EDITORIAL
José María Alonso Herreros
Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)
Aldo Alvarez-Risco
Facultad de Ciencias Administrativas y Recursos Humanos
Universidad de San Martín de Porres. Lima (Perú)
Francisco José Araujo Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)
Mario Borjes Rosa
Instituto para Prácticas Seguras no Uso de Medicamentos. ISMP Brasil (Brasil)
Patricia de Carvalho Mastroianni
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP. Araraquara/SP (Brasil)
Raymundo Escutia Gutiérrez
Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad de Guadalajara (México)
Anxo Fernández Ferreiro
Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (España)
Raul Ferrando Piqueres
Hospital General Universitario Castellón. Castellón (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 Huerte Olvera
Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (Mexico)
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. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)
Cristina Sangrador Pelluz
Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)
María Elena Sepúlveda
Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago de Chile (Chile)
Mariana Valerio
Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

COMITÉ DE REDACCIÓN
Sergio García Muñoz
Mónica Montero Hernández
Santiago Montesinos Ortí
Juan Carlos Pérez Pons

SECRETARIA DE REDACCIÓN
Teresa García Martínez
redaccion@revistadelaofil.org

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

DIRECTOR DE COMUNICACIÓN
Íñigo Soler Montaner
comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: SciELO, Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Universia Biblioteca de Recursos, University Librery of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteitsbibliotheek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES, IBECS.

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

REDACCIÓN Y EDICIÓN
Ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN
Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación
Concepción García García

Depósito Legal: M–3645–2013
ISSN: 1131–9429

SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Precios: Suscripción anual 100 € (135 $USA)
Número suelto 30 € (40 $USA)
ofil@ibanezyplaza.com

ENVÍO DE ORIGINALES
publicacion@revistadelaofil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN
http://www.revistadelaofil.org/normas/

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.

2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "curricula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.

3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.

4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.

5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.

6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva OFIL-Internacional

Presidenta
Estela Sarries (UY)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta
Laura Davide (AR)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria
Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorero
Mario Borjes Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 1
Ane Marie Liere de Godoy (GU)
guatemala@ofil-internacional.org

Vocal 2
María Elena Sepúlveda (CH)
chile@ofil-internacional.org

Presidente anterior
José Luis Marco (ES)

Delegados OFIL-Internacional

Argentina
Laura Beatriz Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia
Roxana Belmonte Mercado
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil
Divaldo Pereira de Lyra Jr.
brasil@ofil-internacional.org

Chile
Mª Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia
Ilvar Muñoz
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica
Ana Catalina Venegas Campos
costarica@ofil-internacional.org

Cuba
Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador
Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

El Salvador
Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España
Enrique Soler Company
espana@ofil-internacional.org

Guatemala
Anne Marie Liere de Godoy
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras
Isabel Alejandra Castañeda Aguilera
honduras@ofil-internacional.org

México
Mª Guadalupe Juarez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua
Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá
Jenny Vergara
panama@ofil-internacional.org

Paraguay
Nilsa Mercedes Lial Safi
paraguay@ofil-internacional.org

Perú
Teresa Samamé Zatta
peru@ofil-internacional.org

Portugal
Aida Batista
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico
Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana
Karen Tamariz
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay
Alicia Misa
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela
Valentina de Freditas
venezuela@ofil-internacional.org

Summary

Vol. 30 July-September 2020

Editorials

We need a vaccine
Sierra-Sánchez JF 173

What COVID-19 took… and some things that it should have also taken
Poveda Andrés JL 175

Homage to pharmacists in the COVID-19 pandemic
Martí Bernal C 177

The other pandemic
Palacios García SA 178

The human being, the only animal that needs a master to live
Fernández Ferreiro A, González Barcia M 179

Special Articles

Transparency, equity and access to drugs: on the subject of COVID-19 pandemic
Leache L, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M, Erviti J 185

Masks: essential product in the pandemic COVID-19
Márquez Peiró JF, Gaspar Carreño M, García Cases S, Achau Muñoz R 189

Originals

Medication home delivery service set up in a Hospital Pharmacy Department during the COVID-19 pandemic
Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A 193

Nutritional approach in critical patients diagnosed with pneumonia by COVID-19
Rubio Alonso L, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Belló Crespo M, Soler Company E 201

Healthcare Ethics Committees and Institutional Review Boards in Spain: organization, regulation and functions
González-Bermejo D, Solano MD, Polache J, Mulet A, Barreda D, Soler-Company E 206

Analysis of potentially inappropriate medications prescribed to older patients in a hospital setting
Mónico B, Freire I, Mendes M, Morgado M, Morgado S, Fonseca MO 212

Cost effectiveness of lispro protamine insulin (NPL) *vs.* combination of NPH insulin + rapid insulin
Villarreal Ríos E, Montoya Hernández MA, Vargas Daza ER, Cervantes Becerra RG, Galicia Rodríguez L, Martínez González L 221

Factors of the development of pharmaceutical care in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM)
Calvo EG, Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Diaz-Risco S 227

Cytogenetic damage generated by the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis
Jiménez Madrid JH, Lucumí Moreno A 233

Review

Current situation of different fentanyl delivery systems in Spain
Holgado MA, Candil-Recio J 240

Clinical Cases

Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with sitagliptin
Díaz-Acedo R, Serrano-Giménez R, Hernando-Jiménez V, Fobelo-Lozano MJ 251

Pharmacokinetic monitoring in ambulatory treatment with teicoplanin for chronic knee prosthetic infection
Martínez-Romero GJ, Nagore Gallego MD, Gómez Marín R, Serrano Olaizola A 253

Acute esophageal necrosis secondary to chemotherapy for colon cancer
Pacheco López P, Titos-Arcos JC, Ricote Sánchez G, León Villar J 257

Letters to the Editor

COVID-19: the turn of anticoagulants
Scolari MJ 260

Drug interactions in chronic, diabetic and dyslipidemic patients
Esteves Fernandes DS, Jesus A 262

Safety in laboratory practices: case of pharmacy practitioners
Ludeña-Poma J 264

Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmaceuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**

LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◂ *Vídeo de muestra de la web*

@Tufarmaweb

hospital Arnau de Vilanova valencia

Hospital Comarcal de Llíria

CASTELLÓ DEPARTAMENT DE SALUT

SEFAF

Necesitamos una vacuna

Sierra-Sánchez JF
Jefe de Sección de Uso Racional del Medicamento. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

Fecha de recepción: 25/06/2020 - Fecha de aceptación: 25/06/2020

En 1998 Peter Sleight nos enseñó, a través de un curioso juego zodiacal, que en un análisis de subgrupos podría obtenerse el resultado más inverosímil, como que los signos libra y géminis no obtienen beneficio del uso de ácido acetilsalicílico en prevención cardiovascular[1]. En el "truco", Sleight analizaba los resultados de ISIS-2, que incluía una población de 17.000 pacientes en prevención secundaria cardiovascular, según su signo del zodíaco. En tan curioso análisis de subgrupos los signos antes mencionados no obtenían ningún beneficio. Han pasado más de 20 años, y hoy en día, gracias al trabajo sobre metodología del análisis crítico de la evidencia de compañeros del grupo GENESIS de la SEFH[2] disponemos de una metodología que nos permite elaborar un análisis de subgrupos con unas mínimas garantías de rigor científico, tomando en consideración múltiples factores que, hoy sí, evitarían que alguien pudiera hacer una recomendación en contra del uso de ácido acetilsalicílico a los libra y a los géminis. El ácido acetilsalicílico nos ha dejado alguna otra prueba del inadecuado análisis de la evidencia, como es su uso en prevención primaria cardiovascular. En 1971 se ponía de manifiesto una posible diferencia de mortalidad asociada a ácido acetilsalicílico en prevención secundaria. Este resultado se trasladaba a la prevención primaria, en una de las recomendaciones más populares de nuestro tiempo: "una aspirina infantil previene de infartos". En el ensayo del Physicians' Health Study Research Group[3], en 1988 ya se puso de manifiesto que no había ningún beneficio en el uso de este fármaco en este contexto. En el año 2018 se volvía a poner de manifiesto con ASPREE[4], ahora para población anciana, y en un meta-análisis publicado en 2019 en JAMA[5]: el ácido acetilsalicílico no aporta un beneficio neto en prevención primaria cardiovascular. Veinticuatro años después del primer ensayo negativo, en 2012, la guía de la ACCP[6] seguía recomendando el uso del fármaco, y resulta indudable que un número no despreciable de pacientes habrán seguido todo este tiempo en tratamiento con el fármaco a pesar de no existir evidencias suficientes. La implantación de una nueva práctica puede hacerse sin disponer de evidencia adecuada, mientras que la eliminación de una práctica antigua puede resultar difícil incluso disponiendo de esta.

El primer estudio que cayó en mis manos sobre COVID-19 y su tratamiento era una serie de casos, de 21 pacientes en el que se concluía acerca de la efectividad de tocilizumab en formas graves de esta enfermedad[7]. Era un texto en preimpresión, aún no publicado. El texto me llegaba a través de un compañero médico, que lo tomaba como referencia para hacer uso del fármaco en los pacientes que empezaban a llegar al hospital con un cuadro clínico de gravedad. El sistema de clasificación de la evidencia y de las recomendaciones del SIGN[8] sitúan las series de casos en el nivel más bajo a la hora de dar base a una recomendación terapéutica. Aun así, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios incluía el fármaco en un documento que recogía todas las terapias que habían sido utilizadas en el tratamiento del COVID-19 hasta ese momento[9] y el fármaco ha acabado en formando parte del listado de medicamentos considerados como esenciales para el tratamiento de la COVID-19[10]. Pero conviene contextualizar. El fármaco empezaba a usarse, no disponíamos de pruebas certeras de su eficacia y no podíamos esperar. Estos hechos dieron lugar al inicio, con la ayuda de más de 1.000 farmacéuticos hospitalarios y con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria como promotora, del Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a COVID-19 de la SEFH. Un registro en el que se han incluido más de 14.000 pacientes y cuyos resultados nos darán un mapa de cómo ha sido el abordaje terapéutico de la enfermedad en España en los pacientes hospitalizados, y que nos orientará sobre qué intervenciones han podido resultar más efectivas. Tenemos el diario de guerra, que empieza a ofrecernos los primeros resultados[11], y ya empiezan a llegar también los resultados de ensayos clínicos. RECOVERY nos ha informado ya de dos resultados. De la falta de eficacia de hidroxicloroquina para reducir la mortalidad a 28 días[12]. El fármaco ha sido descartado, aunque no existe aún publicación del estudio. Empezamos a usarlo a partir de estudios no publicados con pocos pacientes[13] y resultados sobre variables intermedias. Y dejamos de usarlo con una nota de prensa[12]. El segundo resultado de este ensayo llega para decirnos que dexametasona logra reducir la mortalidad por COVID-19[14], poniendo algo se orden a un debate que se mantenía hasta ahora, y que conocimos a través de un vídeo viral de un facultativo granadino, cuya experiencia ha sido recientemente publicada[15]. Tampoco conocemos los datos concretos de RECOVERY sobre dexametasona, pues no han sido aún publicados. Pero el fármaco ha entrado a formar parte de los medicamentos esenciales para COVID-19[10].

Podría pensarse que esta pandemia ha acabado con nuestra actitud crítica y nuestra capacidad de análisis. En cambio, es probable que tan solo haya puesto de manifiesto que está era defectuosa o insuficiente. Antes de la llegada del COVID-19, llegaron otros muchos fármacos y situaciones en las que probablemente fallo una crítica objetiva y efectiva. Basta con mirar las actualizaciones de la revista Prescrire en cualquiera de los últimos años, acerca de los avances terapéuticos que hemos ido incorporando[16], y comparar dicha lista con lo recogido en las guías de práctica clínica relacionadas, e incluso con las decisiones adoptadas por las autoridades. El tamaño de las responsabilidades se va reduciendo a medida que bajamos en la cadena de decisiones que llevan al uso de un medicamento. Siempre podremos culpar a la autoridad sanitaria por permitir llegar hasta los pacientes a un fármaco sin verdadera aportación en salud para los ellos. En cambio, también es cierto que bastaría con ser críticos y consecuentes, cada uno de los

profesionales implicados en la cadena de decisiones que conducen hasta el uso del medicamento por el paciente, para que estas situaciones no alcanzaran a la población. No resulta fácil que el sentido crítico se extienda, pero también es cierto que es necesario que sea inoculado entre los profesionales. Seguramente, sea esta la vacuna que más necesitamos. Una vacuna que nos dote de la capacidad crítica que nuestros pacientes necesitan de nosotros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them! Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2000;1(1):25-27.
2. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, Alegre-Del Rey EJ. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. J Clin Pharm Ther. 2020 Jun;45(3):530-538.
3. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med. 1989;321:129-135.
4. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018 Oct 18;379(16):1509-1518.
5. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):277-287.
6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e637S-e668S.
7. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. DOI: 10.12074/202003.00026.
8. SIGN GRADING SYSTEM 1999 - 2012. Disponible: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf. Consultado: 25/06/2020.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Marzo 19, 2020. Disponible: https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en. Consultado: 6/5/2020.
10. Resolución de 19 de junio de 2020, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se establece el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Disponible: https://www.boe.es/boe/dias/2020/06/20/pdfs/BOE-A-2020-6474.pdf. Consultado: 25/06/2020.
11. Sala de prensa SEFH. El Registro RERFAR-COVID-19 SEFH identifica varios fármacos asociados a una reducción de mortalidad por la enfermedad en España. Disponible: https://www.sefh.es/sefh-sala-prensa/noticia/1520. Consultado: 25/06/2020.
12. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. Disponible: https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19. Consultado: 12/06/2020.
13. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758.
14. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on dexamethasone, 16 June 2020. Disponible: https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19. Consultado: 18/06/2020.
15. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera FernÃ¡ndez J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. Med Clin (Barc). 2020 May 27:S0025-7753(20)30283-9.
16. "Drugs in 2018: a brief review" Prescrire Int. 2019;28 (203):105-107.

Lo que la COVID-19 se llevó… y algunas cosas que también debió llevarse

Poveda Andrés JL
Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (España)

Fecha de recepción: 05/06/2020 - Fecha de aceptación: 06/06/2020

El tsunami ocasionado por la pandemia del COVID-19 y sus trágicas repercusiones en todos los ámbitos de la vida parecen haber resquebrajado con demasiada facilidad parte de la arquitectura construida en nuestro entorno sanitario, social, político y económico. Para mí, es casi imposible recordar otro fenómeno de amplitud e intensidad semejantes a nivel global y con una capacidad tan destructiva.

De hecho, las consecuencias de esta crisis global, que afecta a todos y no entiende de nacionalidades, etnias, convicciones o patrimonios, siguen siendo muy difíciles de imaginar. El mundo tal y como lo conocíamos, se transformó casi en "un abrir y cerrar de ojos" y dejó de ser seguro para convertirse en un espacio de inseguridad, donde las certezas se vieron rápidamente superadas por las incertidumbres. Ni siquiera nuestros avanzados sistemas sanitarios, presentes en los países más ricos del mundo, que parecían ofrecer un escudo protector inviolable, han sido capaces de soportar la destrucción ocasionada por el coronavirus.

Más allá de la experiencia vivida por cada uno de nosotros y la necesidad de autocrítica de nuestra propia incapacidad para predecir el futuro, vislumbramos con esperanza que aun a pesar de los grandes errores, hemos demostrado también una gran capacidad para adaptarnos individual y colectivamente a cada nuevo acontecimiento, y en última instancia, con un ingente esfuerzo superar con éxito una situación tan nueva y retadora.

Aún con el recuerdo y el máximo respeto a todos los afectados, y especialmente a los fallecidos y sus familias, me voy a olvidar de números y sus comparaciones, que bien podrían identificar el diferente abordaje y la evaluación de la gestión realizada por cada país, para centrarme en lo aprendido, desde la experiencia de lo vivido.

En definitiva, es una oportunidad para la reflexión personal sobre lo que el COVID se llevó o por lo menos sirvió como un "caballo de Troya" en un decálogo de acciones para reafirmar o resetear aspectos de la vida personal y profesional

1. Nuestro esquema de prioridades. Salvar la vida como una prioridad indiscutible, por cuanto este hecho, determina una posibilidad obviamente insustituible, para el desarrollo de cualquier otra cosa. Muchos hemos sido más conscientes que nunca de nuestra propia fragilidad como seres humanos y nuestra vulnerabilidad sobre acontecimientos que superan la propia capacidad de decisión. En este contexto, el tiempo COVID ha permitido meditar sobre la vida y la muerte. Una necesaria reflexión que nos propone cuestionar la muerte no como un final, un límite o una frontera sino redefinir la vida como un trayecto donde la muerte esta siempre presente. Una reflexión serena para entender que no sólo la duración de la vida, sino la intensidad de su sentido, es lo que nos permite "aprender a vivir". Quizás más que nunca también hemos sido conscientes que la vida y la muerte no son conceptos antagónicos ni ajenos a la redefinición del valor de lo que significa la solidaridad y la interdependencia para el éxito o fracaso como colectivo.

2. La infalibilidad de la investigación científica. La búsqueda de soluciones para la pandemia, y su difusión masiva en los medios de comunicación, ha reforzado el nivel de confianza en la ciencia, pero también ha tenido un efecto rebote bajándola de su pedestal "académico". La ciencia es siempre incertidumbre pero con demasiada frecuencia y por intereses políticos se ha comunicado a la población su certeza y su poder predictivo casi absoluto. La necesidad de un relato en lo que podamos creer y aleje nuestros miedos como colectivo, ha sido un caldo de cultivo propicio para la infodemia tóxica, y la información basura ampliamente divulgada por las redes sociales. Frente a esta situación, más que nunca es patente la confirmación que en ciencia nada es fácil y por tanto, es obligado consolidar la investigación como anclaje para abordar nuevas amenazas e integrar a todos profesionales en su desarrollo básico y clínico.

3. El abordaje individual de la búsqueda de soluciones. El cosmopolitismo de los problemas no ha tenido reflejo en la búsqueda de soluciones globales para abordar la pandemia. Es obvio que esta crisis ha mostrado claramente la artificiosidad de las fronteras para frenar los problemas y la incapacidad de los estados para generar espacios de colaboración mutua. De hecho, el "sálvese quién pueda" ha conducido a escenarios tortuosos en la búsqueda de material y medicamentos en un mercado cautivo que ha significado desabastecimientos y sobrecostes a la totalidad de los Estados e innumerables perdidas humanas. Parece que el conjunto de lecciones experimentadas, deberían ayudarnos a reinterpretar la necesidad de redefinir las prioridades vitales, de todos los ciudadanos, para construir un nuevo contrato social.

4. Las ocurrencias como sistema para gestionar la incertidumbre. Aprender a gestionar la incertidumbre no sólo es necesario sino que resulta impredecible. Sabemos que el mundo conocido de la seguridad personal y colectiva ha dejado un camino abierto a nuevas crisis sanitarias, económicas y sociales con dimensiones globales. En esta crisis hemos descubierto lo difícil que es intentar navegar con la incertidumbre sin ser arrastrado por ella. Igualmente somos concientes de la necesidad de empoderar equipos que generen confianza para ser creativos en la búsqueda de soluciones. Si la ausencia de una planificación estructurada en planes de emergencia ha sido una constante en la mayor parte de las instituciones para el abordaje de la crisis, peor ha sido la obediencia complaciente y acomodaticia en la búsqueda de soluciones con modelos inflexibles a una realidad cambiante. La necesidad de recuperar el "sentido común" es cada vez más apremiante.

5. La ausencia del pensamiento crítico. Hemos vivido con demasiada frecuencia la caída del pensamiento crítico que ha sido sustituido por un "postureo moral" identificado por discursos exagerados e hipermoralistas que solo expresan indignación. El objetivo ya no es exponer razones, alimentar el debate o llegar acuerdos con los demás. Parece que el comportamiento de cada grupo social, y político en esta crisis sea definitivo sobre nuestra propia capacidad de raciocinio. La ausencia de autocrítica, no lleva con demasiada frecuencia a la repetición de clichés en la culpabilización de terceros en vez de reconocer los errores, aprender de ellos y poner rápidamente planes de mejora.

6. El allanamiento epistémico en tiempos del coronavirus ha conducido a una nueva epidemia de sabios y modelos. El allanamiento no tiene por que ser negativo, de hecho sabemos de la necesidad de un abordaje trasversal desde diferentes campos del conocimiento para resolver problemas complejos. El problema es la necesidad de asumir las propias limitaciones de nuestro conocimiento, y evitar la arrogancia que impide la colaboración entre los profesionales cuando nos posicionamos en dominios no conocidos. El voluntarismo de los que saben poco, pero enredan mucho, ha sido un detonante de la sobreinformación en el mejor de los casos en esta pandemia y desgraciadamente también un campo abonado para la proliferación de "fake news" cuyos innumerables daños colaterales deberían también ser investigados.

7. La volatilidad del conocimiento científico y la necesidad de una medicina basada en la emergencia, más que en la evidencia, han puesto de manifiesto una vez más que el "excepcionalismo" no es una buena estrategia en investigación. Las consecuencias del falso conocimiento, fomentado por la abundancia de documentos producidos y difundidos sin revisión, ha ocasionado resultados no sólo inútiles, sino que han sido desgraciadamente un catalizador de gran parte del descalabro científico en la búsqueda de soluciones para la mayor parte de interrogantes planteados. Sería bueno "reaprender" que los investigadores tenemos una responsabilidad asociada para no rebajar los estándares que identifican la investigación de calidad ni soslayar la evidencia en tiempos del COVID-19.

8. El escaso desarrollo de la estrategia digital y tecnológica para abordar nuevos modelos que sustituyan la consulta física tradicional en el sistema sanitario. La soberanía tecnológica cuya realidad durante el confinamiento, nos situó prácticamente en un único espacio digital, ha sido una experiencia muy disruptiva. Interactuar a través de espacios digitales no era nuevo en sanidad, pero ha supuesto un salto brutal de difícil retroceso. Es obvio que su desarrollo está necesitado de códigos que generen actividades menos intrusivas para pacientes y profesionales, así como garantías sobre la privacidad de la información generada. Tampoco deberá obviar este nuevo sistema tecnológico la necesidad de establecer mecanismos para evitar que las clases más desfavorecidas, con menos medios y recursos tecnológicos puedan acceder a esta emergente asistencia sanitaria.

9. Los "mantras" tantas veces proclamados por parte de todos los partidos políticos, sobre la calidad y eficiencia del Sistema Nacional de Salud se disolvieron como "un azucarillo en un vaso de agua" con la oleada de contagiados y el subsiguiente colapso sanitario. La tensión de la gestión que la pandemia sometió al sistema sanitario ha evidenciado la falta de inversiones suficientes en recursos materiales y humanos, y la escasa coordinación de las diferentes estructuras de atención primaria y especializada, pero sobre todo la dejadez en el ámbito de las residencias sociosanitarias. Más allá de la decisión del modelo de gestión, se hace evidente la necesidad de mantener un sistema público y universal con los recursos suficientes. Igualmente se precisa de un profesionalismo en los directivos que gestionan el entorno sanitario que sujeto a la meritocracia proporcione gestores capacitados para abordar los importantes retos sanitarios.

10. La búsqueda de la normalidad, y la seguridad de lo conocido al que todos naturalmente aspiramos no debe alejarnos de una reflexión sobre el punto de inflexión derivado de los resultados de esta pandemia. Hemos aprendido mucho, y deberemos seguir aprendiendo. Es el momento, de la búsqueda de respuestas aunque no sean cómodas, porque seguramente son las que necesitamos.

En la vida, unas veces se gana y otras se aprende. Esta crisis del COVID-19 perdimos demasiadas cosas, algunas desgraciadamente irrecuperables. Esperemos que el aprendizaje durante todo el proceso nos permita cambiar y mejorar el mundo en que vivimos y la actividad profesional que desarrollamos. Que así sea.

BIBLIOGRAFÍA

- Alegre del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos del COVID-19. Rev. OFIL·ILAPHAR 2020,30;2:91-92.
- Ferrer S. El coronavirus baja a la ciencia de su pedestal, ¿habrá una crisis de confianza? Agencia Sinc 15/5/2020 [On-line] https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-coronavirus-baja-a-la-ciencia-de-su-pedestal-habra-una-crisis-de-confianza Acceso 23 Junio 2020.
- Martin A. El día D (de después): el manager y el martillo. ESIC 20/4/2020 [On-line] https://www.esic.edu/rethink/2020/04/23/el-dia-despues-del-coronavirus-omo-lo-estamos-haciendo/ Acceso 23 Junio 2020.
- González López-Valcárcel B, Peiró S, Meneu R, Hernández I, Ortún V. La volatilidad del conocimiento científico en tiempos de la COVID-19. AES Blog 16/4/2020 [On-line] http://www.aes.es/blog/2020/05/16/la-volatilidad-del-conocimiento-cientifico-en-tiempos-de-la-covid-19/ Acceso 23 Junio 2020.

Homenaje a los farmacéuticos en la pandemia COVID-19

Martí Bernal C
Doctora en Farmacia Hospitalaria. Directora de la revista OFIL de marzo 2002 hasta mayo 2006

Fecha de recepción: 16/06/2020 - Fecha de aceptación: 16/06/2020

Hace ahora 14 años cuando me despedí de vosotros como Directora de la Revista OFIL, en el Congreso que celebrábamos en Cartagena de Indias. Llevaba 4 años como directora y confieso que tras los primeros años de incertidumbre por su viabilidad económica, y las dificultades que me encontraba para poder cumplir los objetivos que me había propuesto, era feliz porque me sentía querida y respetada por todos vosotros, la familia OFIL, por lo que no importaban las horas de trabajo que tuviera que dedicarle.

Había ejercido como farmacéutica de hospital durante 28 años y en aquel momento pasaba a ejercerla en una oficina de farmacia de la que acababa de recibir la licencia de apertura en un municipio de la provincia de Madrid. Por eso pasé el testigo, porque el acuerdo de la Organización era que la dirección de la Revista debía estar siempre en un hospital, con el fin de asegurar y garantizar su viabilidad.

Ahora, después de estos años satisfactorios ejerciendo como farmacéutica de oficina, tan cercana al paciente, resolviendo y ayudando a resolver tantísimos problemas terapéuticos, tantísimas dudas acerca de los medicamentos, colaborando en tantas campañas sanitarias, etc. cuando el Dr. Soler me pidió que escribiera un editorial y me dio libertad para elegir el tema a tratar, empecé a pensar en tantos trabajos publicados, en un abanico tan enorme de objetivos de estudio e investigación, atención farmacéutica, avances terapéuticos, docencia, etc., que no sabía qué elegir. Pero ocurrió algo que jamás hubiéramos pensado que ocurriría en nuestras vidas: un duro confinamiento en nuestras casas, provocado por la pandemia de la COVID-19.

Todos en mayor o menor medida, de una u otra forma hemos vivido este encierro que nos ha brindado muchas horas para pensar. Y a mí, además de en otras muchas cosas, me ha dado por pensar en el **Valor Sanitario** de nuestra profesión y el escaso conocimiento que la sociedad tiene de él. Una parte reducida de nuestra sociedad conoce el amplio abanico de posibilidades sanitarias que tiene como salida laboral nuestra licenciatura, más allá de la oficina de farmacia, a la que curiosamente y a pesar de todo, la entiende más como negocio que como profesión sanitaria.

Quiero desde aquí rendir homenaje, en primer lugar, y como no podía ser de otra forma, a nuestros compañeros farmacéuticos que han perdido la vida en esta pandemia. Y cómo no, a aquellos farmacéuticos que desde todos los lugares y puestos de trabajo que desempeñan, se han dejado parte de sus vidas para combatir la COVID-19.

Es necesario rendir homenaje a todos los farmacéuticos que desde las farmacias de hospital han trabajado, con su dedicación y creatividad para que los medicamentos no faltasen y llegasen puntualmente a cada uno de los pacientes a sus domicilios, por lejanos que estos estuvieran, evitando así el riesgo de su acceso al hospital para conseguirlos, participando a la vez en la realización de ensayos clínicos y elaborando ingentes cantidades del imprescindible gel hidroalcohólico. Y a los que desde la oficina de farmacia han resuelto las dudas de los ciudadanos, explicándoles la enfermedad, su proceso infeccioso si lo había, dirigiéndoles con criterio a sus casas, centros de salud u hospitales para su adecuado tratamiento, etc. y en muchísimos casos llevándoles los medicamentos a sus casas.

Hemos visto todos los días, al anochecer, el agradecimiento que la población daba, en forma de aplausos, a las profesiones sanitarias que estaban en primeria línea de acción, allí donde había que tomar una decisión con cada uno de los ciudadanos que en forma de avalancha llegaban a los Servicios de Urgencia, y más adelante en el momento en que el paciente se batía entre la vida y la muerte, y todo ello sin los medios de protección adecuados. Es encomiable el agradecimiento a tanto desvelo, tantas prisas, tanta ansiedad, tanta lágrima de desesperación ante lo inevitable. Ojalá no dejemos de lado a estas profesiones, que hace nada eran olvidadas por, no sólo las administraciones públicas, sino también por la sociedad. Ojalá, cuando todo esto pase, sigan teniendo el título de héroes que por unos meses les hemos concedido y no caigan en el olvido.

Por nuestra parte, los farmacéuticos estamos acostumbrados también a ser ignorados por las administraciones y la sociedad. De hecho, pocos han sido los farmacéuticos que han aparecido en los medios de comunicación para explicar algo relacionado con el Coronavirus, a no ser por los problemas de abastecimiento y los precios de las mascarillas.

Pero que nadie olvide que al frente de muchos laboratorios de investigación, de análisis, de fabricación de material sanitario, de controles de calidad, desarrollo de tests, ensayos clínicos, etc., lo que hay es un farmacéutico. Mi HOMENAJE por tanto, para todos ellos.

Espero y deseo que se valore en algún momento el exceso de trabajo y los esfuerzos que han realizado los farmacéuticos y el tiempo que han ahorrado a los desbordados médicos, resolviendo cuestiones de primera línea en el mostrador de la farmacia, estando expuestos al primer aliento del angustiado enfermo, evitando así su acceso a los colapsados Servicios de Urgencia. En general la sociedad no sabe y quizá nunca reflexione acerca de la importancia de lo que han estado haciendo los farmacéuticos en esta pandemia. ¿Se les podría incluir entre los merecedores de los aplausos a las profesiones sanitarias? Pienso que sí.

Somos profesionales sanitarios preparados para la resolución de infinidad de cuestiones y problemas desde que salimos de la facultad. Ahora sólo necesitamos dar información a la sociedad acerca de lo que hacemos desde todos y cada uno de los ámbitos en los que desarrollamos nuestra preciosa y amadísima profesión. Porque, claro que nos sentimos satisfechos del reconocimiento que cada uno recibimos de las personas que nos rodean y a las que ayudamos y resolvemos problemas a diario, pero ahora me refiero a un reconocimiento social general y de las administraciones que nos dirigen. Sabemos trabajar muy bien, pero nos falta dar valor y publicidad a lo que hacemos.

GRACIAS FARMACÉUTICOS

La otra pandemia

Palacios García SA
Centro Médico ABC de la Ciudad de México (México)

Fecha de recepción: 16/06/2020 - Fecha de aceptación: 16/06/2020

Los farmacéuticos de hospital de todo el mundo enfrentamos un peligro latente que se ha ido recrudeciendo cada vez más: la falsificación de medicamentos. Este hecho como sabemos, no es nuevo, desde hace años la OMS ha alertado[1] a nivel mundial sobre los medicamentos falsificados o adulterados, llamados SFFC por sus siglas en ingles ("*spurious, falsely-labelled, falsified*") o bien "*counterfeit medicines*". Según calculos de la CANIFARMA (Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica en México) aproximadamente 8 millones de personas compran medicamentos robados o falsificados.

De acuerdo a estimados, el mercado negro genera ganancias para estos delincuentes de 1.500 millones de dolares por año[2].

Por desgracia este hecho no es aislado y es de magnitud internacional. Pues se tiene entre los países con mayores prácticas de compra-venta de medicamentos falsificados a China, Rusia, Estados Unidos, India, Brasil y México[3].

Hoy, mas que nunca, este tema debe hacerse presente en nuestra comunidad; ya que ante la emergencia sanitaria que estamos viviendo, se han presentado diferentes situaciones que sin duda exacerbarán la falsificación: desabasto de principios activos por cierre de fronteras, la precaria situación económica en muchos países, la desesperación de los enfermos o sus familiares por encontrar medicamentos para todo tipo de enfermedades no tendrá precedente. El caso que ha sucedido recientemente vía redes sociales desde algún país de América Latina, que llamó la atención de colegas y una servidora, en México de un preparado llamado "plaquinol" ofrecido por cierto distribuidor o estafador vía whatsapp desde algún lugar de Centroamérica o Sudamérica, quien aseguraba que vendía la formulación oral líquida del Plaquenil, como sabemos, este medicamento se empezó a utilizar por algunos hospitales en el tratamiento para COVID-19 o inclusive como automedicación alentada por cierto personaje cuyo nombre prefiero omitir.

Solamente durante el mes de mayo de este año, la Agencia Mexicana de Protección Contra Riesgos para la Salud de México (COFEPRIS), reportó más de 5 alertas sanitarias por falsificación y/o robo con respecto a medicamentos oncológicos, antihipertensivos, antibióticos, antirretrovirales para el VIH, hipoglucemiantes, entre otros[4].

Se han realizado innumerables artículos, libros y tesis de investigación buscando el origen de esta problemática. La investigadora mexicana del CIDE Shelma Carrillo, menciona en su tesis que el origen no ocurre precisamente fuera de los laboratorios farmacéuticos; sino que proviene de diferentes personajes de la cadena de fabricación-distribución y consumo: representantes médicos, médicos, distribuidores, autoridades, centros de distribución, pacientes, familiares, centros de destrucción y confinamiento[3].

Todos ellos sirviendo a intereses mezquinos de su propio egoísmo, avaricia y por otro lado aprovechando la ignorancia y pobreza de la gente.

Muchos laboratorios farmacéuticos han puesto medidas como crear áreas llamadas de "seguridad patrimonial" que realizan investigaciones propias de la venta ilegal de sus medicamentos. Pero no podemos como farmacéuticos depender solo de este tipo de acciones o de la autoridad sanitaria de nuestros países.

Para ser parte de la solución podemos tomar acciones como considerar en nuestras farmacias de hospital y comunitarias la evaluación de proveedores, como parte de la gestión de riesgos de la cadena de suministro; la cual consiste en una verificación no solo documental sino presencial de los proveedores de medicamentos previamente a la adquisición o firma de contratos para la provisión de los medicamentos de nuestros stocks, promover las auditorías internas también a nuestras áreas de compras o adquisiciones.

Además debemos establecer otras estrategias, entre ellas solicitar a los productores la lista de los distribuidores autorizados, elaborar catálogos de los materiales de empaque y de ser posible sistemas automatizados que nos permitan detectar posibles falsificaciones.

Debemos también contar con procedimientos para reportar a la autoridad y a los laboratorios, dar seguimiento a la implementación de acciones correctivas y preventivas derivadas de la investigación de un medicamento con sospecha de falsificación, adulteración o robo.

Pero sobre todo, concientizar a nuestra población en Latinoamérica, con enfoque a la población marginada, que la falsificación de medicamentos existe y enriquece a unos cuantos a costa del gran riesgo que representa para su salud como consumidores finales.

Cualquier acción que nos ayude a mejorar la salud de nuestros pacientes no es en vano.

Esta pandemia sí está en tus manos aminorarla desde tu trinchera querido farmacéutico, porque como yo eres responsable de la custodia y dispensación de los medicamentos de manera segura para tus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Securing the Global Pharmaceutical Supply Chain against the threat of counterfeit drugs. OMS. 2012.
2. Stolen and counterfeit medicines endanger the lives of Mexicans. Perla, Miranda. S.L.: www.eluniversal.com.mx, 2020, El Universal (English version).
3. Carmen, Cerrrillo Jara Shelma del. "Somos un mal necesario": Las rutas del medicamento Ilegal en México. Tesis de maestria. CIDE (Centro de Investigación Y Docencia Económicas, A.C: s.n., 2018.
4. Salud, Cofepris. Secretaría de. www.gob.mx/cofepris. [En línea] [Citado el: 31 de Mayo de 2020.] https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/alertas-sanitarias.

El ser humano, el único animal que necesita un amo para vivir

The human being, the only animal that needs a master to live

Fernández Ferreiro A, González Barcia M
Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (España)
Pharmacy Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (Spain)

Grupo Farmacología Clínica. Instituto Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (España)
Clinical Pharmacology Group. Health Research Institute of Santiago de Compostela (Spain)

Fecha de recepción: 22/05/2020 - Fecha de aceptación: 23/05/2020

Millones de personas de todo el planeta piensan en voz alta en la Red, siendo cada vez más los sanitarios y científicos que se aventuran a usar las redes sociales para mostrar el plumaje e intelectualidad que, en ocasiones, rodean a su profesión. Las redes se han convertido en el escenario idóneo para la rápida difusión de los avances de investigación publicados y también de los no publicados, son una vía para fomentar colaboraciones sin los límites de tiempos pretéritos y también un medio para educar al público científico y al que no lo es[1]. Los 280 caracteres no solo se han convertido en el megáfono científico-sanitario de la última década, sino que, también a nivel social, han supuesto una autentica revolución. Transmitir información a la población nunca ha sido tan barato, tan fácil como clickar y compartir. Debemos ser cautos cuando lo que compartimos con la población es información sanitaria. Es abrumadora la debilidad del ser humano sometido a la presión social-informativa.

Sanitarios, científicos y autoridades sanitarias realizan grandes esfuerzos para evitar que bulos e informaciones falsas lleguen a la población, ya que el desconocimiento unido al exceso de información en el ámbito de la salud, puede derivar en situaciones tan dramáticas como las recientemente informadas por el Ministerio de Sanidad de Irán: más de 2.850 personas están intoxicadas y 480 han fallecido tras haber ingerido metanol después de anunciarse en redes sociales que protegía frente al SARS-COV2[2].

Este tipo de fatalidades pueden verse multiplicadas cuando uno de los mayores "influencers" a nivel mundial, el Sr. Donald Trump difunde sugerencias de como tratar el SARS-COV2 con *"inyecciones de desinfectantes y luz ultravioleta para limpiar los pulmones"*. Es indiscutible que declaraciones de este tipo deben de ser rigurosamente rechazadas desde el ámbito científico-sanitario y que conviene transmitir a la población información veraz a fin de evitar tragedias como las previamente expuestas[3].

Sin embargo, no deberíamos dejarnos llevar por el sensacionalismo que acaba rodeando a este tipo de noticias en el sector. Con más de 200.000 fallecidos por COVID-19 en solo dos meses y sin fármacos efectivos, quizás no sea el momento de malgastar nuestro tiempo en hacer escarnio y en ridiculizar al protagonista de estas declaraciones[4]. Actualmente, estamos utilizando antiinfecciosos e inmunomoduladores que solamente están avalados por su tendencia de uso en China, pero en ningún momento por su evidencia,

There are millions of people in the world who think out loud on the Internet, with an increasing number of scientists and health professionals venturing onto social networks to display the plumage and intellectuality, which are, in some cases, associated with their professional practice. Social networks have become the perfect medium for the rapid dissemination of both published and unpublished advances in research; a place to promote collaboration without the constraints of the past; and a vehicle to educate both the general public and the scientific community[1]. This use of just 280 characters, has not only transformed into somewhat of a megaphone for scientific and healthcare issues over the last decade, but has also brought about a true revolution on a social level. It has never been easier or cheaper to convey information to the people, requiring just a simple click and share. Nonetheless, when sharing healthcare information with people, it is fundamental that we exercise caution. The weakness of the human being when subjected to social and informative pressure is daunting.

Healthcare professionals, scientists and health authorities are going to great lengths to prevent unfounded rumours and fake news from reaching the general public, given the dramatic consequences that the combination of a lack of knowledge and an excess of information on health matters can have. A perfect example of this was the situation recently reported by Iran's Health Ministry: more than 2,850 people have fallen ill and 480 have died after ingesting methanol following the announcement on social media that it would serve as protection against SARS-COV2[2].

These kinds of fatal situations could multiply now that one of the leading "influencers" in the world, Mr Donald Trump, has suggested the possibility that "injections of disinfectants and the use of ultraviolet light to clean the lungs" could be used to combat SARS-COV2. There is no question that in order to prevent further tragedies such as those mentioned above, these sorts of statements must be firmly rejected from a scientific and healthcare standpoint and the population must receive reliable information[3].

However, we should not let ourselves get carried away by the sensationalism that surrounds news of this type. More than 200,000 people have died from COVID-19 in just two months, and with no effective drugs available to combat this pandemic, perhaps now is not the right moment to be wasting our time in shaming and scorning the protagonist of such claims[4]. We are currently using anti-infective and immunomodulatory drugs, endor-

aún tenemos mucho campo por explorar y no hay tiempo que perder[5].

Indicaba Holden Thorp, editor de la revista Science *"no esperemos que los políticos conozcan las ecuaciones de Maxwell para el electromagnetismo o la reacción química de Diels-Alder"*[6]. Sin embargo, los políticos se rodean, y en ocasiones se dejan aconsejar, por un documentado gabinete científico, aunque después algunos, a veces, declaran irreflexivamente sin ningún tipo de filtro, en busca de popularidad. No por esto debemos concluir que todos los asertos de cualquier vocinglero son erróneos, recordemos que está asesorado. Sería interesante conocer la reacción de la comunidad científico-sanitaria, si en lugar del Sr. Trump, fuese el gabinete científico estadounidense el que sugiriese la probabilidad de eficacia. Si esto se reformulase con la prudencia y planteamiento teórico de la que siempre debe ir acompañada cualquier hipótesis terapéutica, podría sonar algo completamente diferente. Veamos.

La administración de antisépticos o desinfectantes podría tener cabida en el tratamiento del SARS-CoV-2, si bien es preciso ser muy cauteloso con el tipo de compuesto y vía de administración seleccionada, siendo el objetivo final disponer de una terapia eficaz sin causar daño al paciente. Las características genéticas del SARS-CoV y MERS-CoV sugieren que el SARS-CoV-2 podría ser susceptible a desinfectantes con actividad comprobada contra virus envueltos. En este sentido, tras un minuto de contacto con el virus, han mostrado actividad viricida el hipoclorito sódico 0,1%, el etanol con graduación comprendida entre los 62-71° y el peróxido de hidrógeno al 0,5%[7,8]. El etanol ejerce su acción a nivel de la envoltura vírica, una bicapa lipídica que toman de las células huésped en la etapa de ensamblaje o gemación del ciclo de vida viral, provocando la lisis vírica con la consiguiente liberación y degradación de su contenido[9]. En los pacientes con un cuadro leve se aislaron virus activos en garganta y pulmones solo hasta el día 8 tras el inicio de los síntomas, alcanzándose el pico de carga viral antes del día 5[10]. De esta forma, la administración de agentes viricidas en su lugar de replicación inicial, podría disminuir la viremia en estadios iniciales de la enfermedad y, consecuentemente, reducir de manera drástica la progresión de la enfermedad y mejorar su pronóstico.

Conviene resaltar que el etanol utilizado como desinfectante solamente debe ser administrado por vía tópica dérmica debido a la toxicidad que puede provocar administrado por otras vías diferentes. Sin embargo, conviene resaltar que el etanol también se utiliza como excipiente/vehículo de medicamentos, tanto por vía sistémica (ej. Kaletra® solución contiene un 42% v/v de etanol) como por vía inhalatoria (vehículo del salbutamol inhalado)[11-13]. Por otra parte, la utilización del etanol por vías de administración diferentes a las autorizadas es ampliamente utilizado en terapéutica como fórmula magistral usándose en sellados de catéter para evitar el crecimiento bacteriano[14], en bloqueo nervioso periférico o central en pacientes terminales como neurolítico[15], en escleroterapia de varices esofágicas[16], en control de hemorragias en cirugías de hepatocarcinomas[17], desbridación del epitelio corneal[18] o como antídoto intravenoso en el tratamiento de intoxicaciones por anticongelantes[19]. Por otra parte, la utilización de etanol por vía inhalatoria también se ha utilizado como fórmula magistral, y su utilización se reporta desde el año 1956 para su utilización en edema agudo de pulmón, siendo también utilizado por esta vía de administración como alternativa en deprivaciones alcohólicas en pacientes postoperados neuroquirúrgicos[20,21].

sed solely by their trend of use in China, not by actual evidence, and there are plenty of options to explore and time is of the essence[5].

Holden Thorp, editor of the journal Science stated "I don't expect politicians to know Maxwell's equations for electromagnetism or the Diels-Alder chemical reaction"[6]. However, politicians surround themselves, and are often advised by a well-informed scientific advisory cabinet, nonetheless, some choose to make rash statements, without any filter whatsoever, in their search for popularity. That is not to say that all claims made by these more garrulous politicians should be considered as incorrect, as we must not forget that they are in fact advised. It would be interesting to see the reaction of the scientific-health community if it had been the scientific advisory cabinet, and not Mr Trump himself, who had made the aforementioned suggestion. If this suggestion was to be reformulated with the caution and theoretical approach with which every therapeutic hypothesis should be presented, it could give a completely different impression. Let's have a look.

There could be a place for administering antiseptics and disinfectants in the treatment of SARS-CoV-2; nonetheless, when choosing the type of compound and the route of administration, it is vital that great caution is taken, given that our final objective is to find a therapeutic option which is effective as well as safe for the patient. The genetic characteristics of SARS-CoV and MERS-CoV lead us to believe that SARS-CoV-2 could be susceptible to disinfectants with a proven activity against the enveloped virus. In this sense, after a minute in contact with the virus, a virucidal activity has been demonstrated for sodium hypochlorite at 0.1%, ethanol between 62-71° and hydrogen peroxide at 0.5%[7,8]. Ethanol exerts its action on the viral envelope, a lipid bilayer derived from the host's cells in the attachment and budding stages of the virus life cycle, which causes the viral lysis and therefore the release and degradation of its content[9]. In patients with a mild clinical condition, active virus from the throat and lungs were isolated only until day 8 after the onset of the symptoms, with the viral load reaching its peak before day 5[10]. In this way, administering virucidal agents in the place of initial replication could reduce viremia in the initial stages of the disease and, as a result, could drastically reduce its progression and improve the patient's prognosis.

It is necessary to note that the ethanol, which serves as a disinfectant, must only be used in topical dermal administration, as if administered through other routes it can result in toxicity. However, it is also worth mentioning that ethanol is also used as an excipient/drug vehicle, both through the systemic route (e.g. Kaletra® solution contains 42% v/v of ethanol) and the inhalation route (drug vehicle for inhaled salbutamol)[11-13]. On the other hand, using ethanol by any other administration routes, different from the authorized ones, is widespread practice in therapeutics; as a pharmaceutical compounding made in Pharmacy Departments and used in catheter sealing with the aim of preventing bacterial growth[14]; as a peripheral or central nervous block in terminal patients or as a neurolytic block[15]; in sclerotherapy for esophageal varices[16]; for haemorrhage control in surgical procedures in hepatocellular carcinoma[17]; for corneal epithelium debridement[18]; or as an intravenous antidote for the treatment of antifreeze poisoning[19]. Likewise, ethanol has also been used through the inhalation route as a pharmaceutical compounding, and its use in treatment for acute pulmonary edema was first reported in 1956. Ethanol has also been administered through the inhalation route as an alternative in alcohol deprivation for patients who have undergone neurosurgical procedures[20,21].

Por todo lo dicho, quizás no deberían extrañarnos nuevos planteamientos terapéuticos, por descabellados que parezcan, y aunque sean expuestos de manera inadecuada por individuos bajo sospecha. Tal y como se ha mostrado, la utilización de "desinfectantes" por vías diferentes a las autorizadas, ya se han empleado en situaciones mucho menos comprometidas y con más opciones terapéuticas que las actuales. Es sabido que cualquier quimioterapéutico clásico (platinos, ciclofosfamida, adriamicina, arsénico, taxanos,....) mata células tumorales y sanas, pero también es conocido que muchos de los pacientes pediátricos tratados con las mismas acaban desarrollando cánceres en la edad adulta, y aún seguimos usando estas terapias por el beneficio que aportan al paciente[22]. También es curioso que uno de los padres de la antisepsia moderna como fue Joseph Lister (1827-1912), propusiera el empleo del fenol como uno de los primeros desinfectantes tanto para material quirúrgico como para el lavados de manos de cirujanos y de heridas abiertas de pacientes[23]. Esto salvó millones de vidas y hoy en día el fenol sigue presente en la mayoría de las farmacopeas occidentales tanto como medicamento como excipiente[24].

Lo importante es el balance riesgo-beneficio del momento, la dosis, y la forma de vehiculizar las moléculas para que lleguen a donde queremos, porque como decía Paracelso "tóxicas son todas"[25]. Por todo esto, la administración de etanol administrado por vía inhalatoria podría plantearse como una posible estrategia terapéutica para prevenir la progresión de la infección por COVID-19, debiéndose plantear, sin lugar a duda, dentro de ensayos clínicos bien diseñados que puedan demostrar la eficacia y la ausencia de toxicidad.

La ciencia necesita paciencia, reflexión, prudencia *versus* la inmediatez de un medio en lo que prima es la respuesta rápida y el numero de seguidores[26]. Es el momento de realizar planteamientos críticos, constructivos, multidisciplinares, y sinérgicos y no el de dejarnos influenciar por las opiniones expresadas en la Red que desafortunadamente actúa de amo y señor.

Agradecimientos: A la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por su apuesta clara por la investigación y su papel como promotor de ensayos clínicos liderados por la Farmacia Hospitalaria. A Oxymesa Nippon Gases y al Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela por la donación de material al ensayo ALCOVID-19, actualmente en proceso de evaluación por la AEMPS. Al Instituto de Salud Carlos III por el contrato JR18/00014. Y, por su puesto, a todos los compañeros farmacéuticos, internistas, neumólogos, microbiólogos y preventivistas que han participado junto con Delos Clinical en la solicitud de ensayos destinados a combatir la COVID-19.

Considering all of the above, perhaps we should not be surprised by new therapeutic approaches, regardless of how absurd they might seem, even if they are presented inadequately by individuals who we have cause to second-guess. As it has been demonstrated, "disinfectants" have already been used in different administration routes to those authorized, in far less prickly situations that the one that we are facing now, and with more therapeutic options at hand than we currently have. As we all know, classic chemotherapy drugs (platinum-based drugs, cyclophosphamide, adriamycin, arsenic, taxanes…) kill both tumour cells and healthy ones; however, we also know that many paediatric patients treated with said drugs end up developing cancer in adulthood, and yet we continue to use these therapeutic options because they are beneficial for the patient[22]. Rather curiously, one of the fathers of modern antiseptics, Joseph Lister (1827-1912), proposed the use of phenol as one of the first disinfectants both for surgical material and for use by surgeons when scrubbing in, as well as for treating open wounds in patients[23]. This has saved millions of lives and phenol is still present in most Western pharmacopoeias as both an excipient and a drug[24].

The risk-benefit balance at the given moment is fundamental, and likewise, it is important that we determine the correct dose and the way in which the molecules are vehicularized in order for them to reach their intended place, because as Paracelso would say, "all of them are toxic"[25]. All things considered, the administration of ethanol through the inhalation route could be put forward as a possible therapeutic strategy for preventing the progression of the infection by COVID-19. However, it must be addressed through well-designed clinical trials which could prove its efficacy and the absence of toxicity.

Science needs patience, reflection and caution, a far cry from the immediacy of this medium in which rapid answers and the number of followers are all that matters[26]. Now is the time to present critical, constructive, cross-sectional and synergic approaches, rather than letting ourselves be influenced by the opinions expressed on the Internet, which unfortunately acts as our master and king.

Acknowledgements: To the Spanish Society of Hospital Pharmacy for its clear commitment to research and its role in promoting clinical trials led by the area of Hospital Pharmacy. To Oxymesa Nippon Gases and the Health Research Institute of Santiago de Compostela for their donation of materials for the ALCOVID-19 trial, which is currently being evaluated by the AEMPS (Spanish Agency of Medicines and Medical Devices). To the Carlos III Health Institute for the JR18/00014 contract. And, of course, to all our fellow pharmacists, internal medicine specialists, pulmonologists, microbiologists, and preventionists who are participating alongside Delos Clinical in requesting trials aimed at combating COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soragni A & Maitra A. Of scientists and tweets. Nat Rev Cancer. 19,479-480(2019).
2. Gharebaghi R. & Heidary F. COVID-19 and Iran: swimming with hands tied! Swiss Med Wkly. 150, (2020).
3. Smith D. Coronavirus: medical experts denounce Trump's theory of 'disinfectant injection'. The Guardian (2020).
4. Dong E, Du H & Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 0, (2020).
5. Baden LR & Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. N Engl J Med. 0, null (2020).
6. Thorp HH. Do us a favor. Science 367,1169-1169 (2020).
7. Kampf G, Todt D, Pfaender S & Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 104,246-251(2020).
8. WHO/WPE/GIH/2020.2. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19).
9. Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. J Hosp Infect. 98,331-338(2018).
10. Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 1-10 (2020). doi:10.1038/s41586-020-2196-x.

11. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference (pag 957-959). (Pharmaceutical Press, 2007).
12. Rowe RC, Sheskey PJ & Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. (Pharmaceutical Press, 2009).
13. U.S. Pharmacopeia & National Formulary. (United States Pharmacopeial Convention, Incorporated, 2006).
14. Opilla MT, Kirby DF & Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. JPEN J Parenter. Enteral Nutr. 31,302-305(2007).
15. Lipton S. Pain relief in active patients with cancer: the early use of nerve blocks improves the quality of life. BMJ. 298,37-38(1989).
16. Sarin SK, Sachdeva GK, Nanda R, Vij JC & Anand BS. Endoscopic sclerotherapy using absolute alcohol. Gut. 26, 120 (1985).
17. Chung SC, Lee TW, Kwok SP & Li AK. Injection of alcohol to control bleeding from ruptured hepatomas. BMJ. 301, 421 (1990).
18. Yuksel E, Novruzlu S, Ozmen MC & Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. J Ocul Pharmacol Pharmacol Ther. 31,296-302(2015).
19. A. Sepúlveda, et al. Intoxicación por etilenglicol, fisiopatología y enfrentamiento clínico. Rev Médica Chile. 147,1572-1578(2019).
20. Luisada Aldo A, Goldmann Morton A & Weyl Ruth. Alcohol Vapor by Inhalation in the Treatment of Acute Pulmonary Edema. Circulation 5,363-369 (1952).
21. Zhang P, et al. Inhalation of alcohol vapor driven by oxygen is a useful therapeutic method for postoperative alcohol withdrawal syndrome in a patient with esophageal cancer: a case report. Alcohol Oxfs. 46,424-426 (2011).
22. Chu E & Jr VTD. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2018. (Jones & Bartlett Learning, 2017).
23. Alexander JW. The contributions of infection control to a century of surgical progress. Ann. Surg. 201,423-428(1985).
24. Convention, U. S. P. USP 30. (United States Pharmacopeial Convention, 2006).
25. Esteva de Sagrera J. Paracélsica. Alquimia, magia y medicamentos. Offarm 26,108-114 (2007).
26. Cajal SR. Los tónicos de la voluntad: reglas y consejos sobre investigación científica; discurso leído con ocasión de la recepción del autor en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. (Espasa-Calpe, 1971).

Xtandi™
enzalutamida

comprimidos recubiertos con película

Tras 69 meses
de seguimiento Xtandi™ sigue demostrando eficacia y seguridad en CPRCm*[1]

Gracias a su formulación en comprimidos

Mejora la adherencia[2]

tamaño mediano de los comprimidos (10,1mm)

Facilita la deglución[2]

No precisa la administración de corticoides[3]

No requiere monitorizaciones especiales[4]

Se puede tomar con o sin alimentos[5]

*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico

1. Armstrong A. et al, **Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Long-term overall survival and safety analyses of the phase 3** PREVAIL study. Eur Urol **Suppl 2019; 18(1);e1217. 2.** Nimomiya S. et al, Preference for enzalutamide **capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer. International Journal of Urology** (2019). **3.** Beer TM et al, **Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424–33. 4.** Rubio-Terres C., et al. **Análisis del impacto presupuestario** de enzalutamida en cáncer de próstata **metastásico** resistente a lacastración no tratado previamente **con quimioterapia. Rev. Española Salud Econ. 2017; 12(5):890-897. 5.** Ficha técnica de Xtandi™, disponible en: http://www.**ema.eur**opa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_**Information**/human/002639/WC500144996.pdf.

astellas

XTD_2019_0211_ES Fecha de elaboración: 12/2019

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA**. Comprimido recubierto con película. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS**. **4.1 Indicaciones terapéuticas**. Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. *Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.* Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). *Personas de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4.). *Insuficiencia renal.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). *Población pediátrica.* El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. Forma de administración. Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones**. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. Uso concomitante con otros medicamentos. Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). Insuficiencia renal. Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. Insuficiencia hepática grave. Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). Enfermedad cardiovascular reciente. En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) ≥ 45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. Uso con quimioterapia. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. Reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faríngeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. *Inhibidores del CYP2C8.* El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la Cmáx de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la Cmáx disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). *Inhibidores del CYP3A4.* El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la Cmáx se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la Cmáx se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. *Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.* Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la Cmáx no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos. *Inducción enzimática.* Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m^2 mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la Cmáx disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. *Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.* Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la Cmáx de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la Cmáx disminuyó un 18%. El AUC y la Cmáx de cafeína disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. *Sustratos del gp-P.* Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatrán etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. *Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.* Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. *Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.* Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes,* tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida. Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**. Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). Anticoncepción en hombres y mujeres. Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Embarazo. Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). Lactancia. Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. Fertilidad. Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**. La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida*: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica¥ No conocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardiacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica† No conocida*: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas‡ No conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. ¥ Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte. † Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria. ‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Crisis epiléptica.* En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. *Cardiopatía isquémica.* En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. 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: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes**. Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades**. No procede. **5.3 Periodo de validez**. 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. Xtandi no lo deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni triturar. 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. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**. Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. OTRAS PRESENTACIONES: Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP. IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima
*** Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.**

V3_Octubre2018

Transparencia, equidad y acceso a los medicamentos: a propósito de la pandemia por COVID-19

Leache L, Saiz LC, Gutiérrez-Valencia M, Erviti J
Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona. Navarra (España)

Fecha de recepción: 29/06/2020 - Fecha de aceptación: 29/06/2020

RESUMEN
La pandemia por COVID-19 ha generado una crisis a todos los niveles, desde el sanitario hasta el económico, laboral y social. Los sistemas sanitarios han mostrado una enorme capacidad de adaptación a las necesidades, que han requerido de rápidas actuaciones. Realizar un análisis de la situación es esencial para redimensionar las necesidades y hacer un uso más eficiente de los recursos disponibles con vistas a futuro. Algunas de las cuestiones que nos permitirán avanzar para garantizar que el sistema siga siendo sostenible y equitativo son el disponer de investigación científica de calidad y realizar una evaluación crítica de la misma, la prudencia en la práctica médica, la transparencia y el acceso a la información, la inversión pública en I+D+I, el desarrollo de nuevos modelos de financiación de medicamentos y la cooperación internacional.

Palabras clave: **COVID-19, investigación, evidencia científica, medicamentos, efectividad, seguridad, regulación, transparencia, accesibilidad, equidad.**

Transparency, equity and access to medicines: talking of the COVID-19 pandemic

SUMMARY
The COVID-19 pandemic has generated a crisis at all levels, from health sector to the economic, working and social fields. Health systems have shown an enormous capacity to adapt to the needs, which have required rapid actions. To carry out an analysis of the situation is essential to resize needs and make a more efficient use of available resources with a view to the future. Some of the issues that will allow us to make progress in ensuring that the system remains sustainable and equitable are good quality scientific research with appropriate critical appraisal, prudence in medical practice, transparency and access to information, public investment in R+D+I, development of new drug financing models and international cooperation.

Key words: **COVID-19, research, scientific evidence, drug, effectiveness, safety, regulation, transparency, accessibility, equity.**

INTRODUCCIÓN

La rápida expansión del coronavirus SARS-CoV-2 ha ocasionado una situación sin precedentes que ha tenido consecuencias devastadoras a nivel mundial y en todos los ámbitos, desde el sanitario hasta el económico, laboral y social. A nivel sanitario, la pandemia se ha saldado en España con más de 28.300 fallecidos con confirmación de COVID-19 y un exceso de mortalidad por cualquier causa de más de 44.500[1,2]. En el ámbito económico, esta situación ha generado un aumento del paro, del déficit público y de la deuda, que probablemente traerá consigo el establecimiento de medidas para la contención del gasto público. Si lo primero es sin duda importante, lo segundo no lo es menos, ya que sin recursos poco podremos hacer por la salud de la población. Esto va a requerir más que nunca la maximización de los recursos disponibles y la priorización de aquellas intervenciones basadas tanto en la evidencia como en la eficiencia, de manera que el sistema continúe siendo sostenible.

El sector sanitario ha demostrado una gran capacidad de adaptación a esta circunstancia excepcional que ha exigido tomar decisiones inmediatas de profundo calado con escasa información. A su vez, esta situación ha reflejado el paradigma de lo que no debería ser la medicina basada en la evidencia. Una vez pasado el momento de mayor vorágine e inmersos en la denominada "nueva normalidad" se hace necesario reflexionar sobre diversos aspectos que nos pueden ayudar a hacer frente a posibles situaciones futuras con una estrategia global más sólida.

Leire Leache ◆ Sección de Innovación y Organización. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea ◆ Calle Tudela 20, planta 1 ◆ 31003 Pamplona. Navarra (España)
lleachea@navarra.es

Procesos editoriales y calidad de la evidencia científica

La necesidad de disponer de respuestas inmediatas a las incertidumbres que plantea la COVID-19 ha llevado a las revistas científicas a acelerar los procesos editoriales con el fin de publicar estudios a la mayor brevedad. Sin embargo, esto ha pasado factura a revistas de gran prestigio como The Lancet o The New England Journal of Medicine, que han visto amenazada su reputación al haber publicado dos artículos, uno sobre el efecto de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en pacientes con COVID-19 y otro sobre hidroxicloroquina o cloroquina para su tratamiento, los cuales arrojaban serias dudas sobre su veracidad. Los datos de ambos estudios procedían de la base de datos de la compañía privada Surgisphere, empresa cuyo CEO a su vez era coautor de dichos artículos. Poco después de la publicación, los autores pidieron la retractación de ambos artículos debido a que no tuvieron acceso a los datos originales. Por si esto fuese poco, la compañía se negó a su cesión alegando que se comprometerían los acuerdos de confidencialidad establecidos con sus clientes[3,4]. Desgraciadamente no se trata de casos aislados ya que, según publica en su web Retraction Watch (a 29 de junio), al menos 22 manuscritos sobre COVID-19 ya habrían sido retractados[5].

Además de esto, gran parte de los estudios sobre la COVID-19 se están actualmente difundiendo a través de repositorios como medRxiv y bioRxiv, que alojan versiones preimpresas no sometidas al proceso de revisión por pares, por lo que su interpretación requiere una especial precaución.

A su vez se generan notas de prensa cuyos titulares anuncian resultados positivos preliminares de estudios antes de que hayan sido publicados, que contribuyen a aumentar las expectativas de la sociedad y la comunidad científica, pero que no permiten realizar un análisis pormenorizado de los mismos para determinar si se trata de hallazgos sólidos[6].

La redundancia en la investigación y la publicación de estudios con una baja calidad, como series de casos, estudios sin brazo comparador o estudios cuyo tamaño muestral no es suficiente para demostrar la hipótesis, junto con la falta de un riguroso proceso de revisión, solo contribuyen a aumentar el ruido y a generar incertidumbre, pudiendo conducir a una inadecuada toma de decisiones.

La investigación rigurosa (y útil) requiere tiempo, pero ahora parecemos estar fundamentalmente preocupados por la inmediatez. Todos los investigadores quieren ser los primeros en sacar a la luz resultados prometedores y los editores a su vez quieren ser los primeros en difundir las últimas novedades. Sin embargo, las prisas no son buenas consejeras y menos aún cuando está en juego la salud de la población.

La traslación a la práctica clínica de la evidencia científica es mayor y más rápida si cabe en el contexto actual. De hecho, las agencias reguladoras se basan en resultados preliminares de estudios aún sin finalizar para otorgar o revocar las autorizaciones de utilización de medicamentos en situaciones de emergencia[7,8]. Por ello, cada profesional desde su posición como investigador, autor, revisor o editor deberíamos hacer esfuerzos por generar evidencia de calidad.

¿Qué se considera un beneficio significativo y cuánto estamos dispuestos a pagar por ello?

El 1 de mayo, cuando los resultados preliminares del ensayo clínico ACTT-1 sobre remdesivir financiado por el National Institute of Allergy and Infectious Diseases[9] aún no se habían hecho públicos, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) anunció la concesión de la autorización de emergencia para el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19, alegando entre otras cuestiones que los beneficios conocidos y potenciales de remdesivir superarían los riesgos[10].

Los resultados preliminares de dicho ensayo no demostraron diferencias en mortalidad al comparar remdesivir frente a placebo, siendo esta una variable secundaria[9]. El único beneficio que se obtuvo fue una diferencia de 4 días en el tiempo hasta la recuperación (15 días placebo *vs.* 11 días remdesivir; Hazard ratio: 1,31 IC95%: 1,12-1,54). Esta variable se define en base a la situación de hospitalización o alta del paciente y al requerimiento de oxigenoterapia. Sorprendentemente la publicación no proporciona datos sobre parámetros clínicos ni escalas de gravedad. Adicionalmente, aunque el uso de otros antivirales estaba permitido en el estudio, no se proporciona información sobre este aspecto, lo que impide analizar su posible impacto en los resultados. Además, varios de los investigadores tenían un vínculo económico con la compañía farmacéutica implicada.

En este estudio el beneficio en el tiempo hasta la recuperación se observó únicamente en el subgrupo de pacientes hospitalizados que requerían oxígeno suplementario sin otras medidas adicionales, no así en los paciente más graves con requerimientos de ventilación no invasiva o invasiva.

Con esta información la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se postuló a favor de conceder la autorización de comercialización condicional de remdesivir y anunció que la Comisión Europea tomará una decisión al respecto en los próximos días[11].

No obstante, ¿cuánto estaremos dispuestos a pagar por un fármaco que no mejora la mortalidad y que tan solo se asocia a una reducción de 4 días en el tiempo hasta la mejoría definida artificialmente a través de parámetros no clínicos?

Un reciente estudio ha estimado el coste de producción de remdesivir en 9 € por persona para un tratamiento de 10 días (0,93 €/día de tratamiento/persona), lo que demuestra que sería posible fabricar el fármaco a un precio realmente asequible[12]. Esta circunstancia permitiría un acceso universal al fármaco, aun añadiendo un margen de beneficio para los fabricantes. Sin embargo, el sistema actual de protección de patentes y exclusividad comercial multiplica el coste de adquisición hasta límites insostenibles para los sistemas sanitarios, a pesar de que los estudios para el desarrollo de fármacos como este hayan podido recibir importante financiación a través de fondos públicos. En el caso de remdesivir, la compañía farmacéutica ha establecido el precio del vial en 390 $[13] (aprox. 350 €), que ascendería a 2.100-3.800 € por paciente para un tratamiento de 5-10 días.

Y ya tenemos precedentes, como es el caso de oseltamivir. El pánico generado en 2009 por la pandemia de la gripe A forzó a los países a hacerse con cantidades masivas del fármaco, cuyo beneficio clínico era marginal. Reino Unido y España dedicaron 473 millones £ y 50 millones € respectivamente a su adquisición[14,15]. Cinco años después, una rigurosa revisión sistemática analizó los Clinical Study Reports de los ensayos clínicos sobre oseltamivir y evidenció que el único beneficio que presentaba era una reducción del tiempo hasta la resolución de los síntomas frente a placebo de 16,8 horas IC95% (8,4-25,1)[16]. Finalmente y tras varias extensiones de la fecha de caducidad del producto, gran parte de las reservas aún existentes desde 2009 han acabado destruyéndose.

El balance entre la beneficencia y la no maleficencia

En la práctica clínica diaria, la urgencia de las situaciones nos lleva a emplear todas las herramientas que tenemos a nuestra disposición con el fin de obtener el máximo beneficio posible para el paciente, incluso cuando no disponemos de evidencia sólida al respecto, y se tiende a minimizar los posibles riesgos a los que exponemos a los pacientes[17].

El desconocimiento sobre la dosis a la cuál un fármaco sería efectivo y seguro en una indicación distinta a las autorizadas, así como la incertidumbre sobre la respuesta que presentarían los pacientes al fármaco, nos debería llevar a tener una especial precaución. Esto cobra aún más sentido cuando se trata de situaciones agudas y de gravedad como la COVID-19, en la que se genera una hiperestimulación del sistema inmune y de la cual a día de hoy falta mucho por conocer. La plausibilidad de que un fármaco por su mecanismo de acción pueda ser efectivo en una situación concreta no siempre se traslada a un beneficio en condiciones de práctica clínica real y puede producir un aumento de la yatrogenia. Por ello, resulta esencial informar a los pacientes, con la evidencia disponible en cada momento y en la medida en que las circunstancias lo permitan, sobre el balance beneficio-riesgo, de manera que se garantice su autonomía para una toma de decisiones informada.

Acceso a la información y fomento de la integración de los sistemas de información

La transparencia y el acceso temprano a los informes y datos individuales de pacientes de los ensayos clínicos son fundamentales. Vienen épocas en las que, más que nunca, los gestores tendrán que priorizar aquellas intervenciones que resulten en un mayor beneficio para los pacientes y a un precio asumible para los sistemas sanitarios. Y una adecuada toma de decisiones requiere disponer de toda la información disponible, tanto de eficacia como de seguridad.

Los casos, por desgracia no tan aislados, sobre fraude y falsificación de datos en investigación[18] y los sucesos recientes en torno a la integridad de los datos de los estudios publicados sobre COVID-19 deben hacernos avanzar para exigir una mayor transparencia. Entre otras propuestas, podría valorarse que la financiación pública de los medicamentos estuviese sujeta a la transparencia de los datos completos de los estudios.

En esta dirección, investigadores del Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención a la Salud (IQWIG) alemán, junto con varios centros Cochrane, solicitaron en mayo a la EMA la publicación inmediata de los Clinical Study Report de los ensayos clínicos de medicamentos y vacunas para la COVID-19 una vez se les conceda la autorización de comercialización[19]. En respuesta a la petición, la EMA reiteró su compromiso en la publicación de los datos clínicos aunque reconoce que será difícil cumplir con ello en los términos solicitados[20].

A nivel estatal, la desagregación de las competencias en materia de sanidad dificulta el análisis integrado de los datos sanitarios. La unificación de información sanitaria a través de bases de datos poblacionales como la Base de Datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)[21] y el impulso en la creación de una historia clínica interoperable, permitirán disponer de una masa crítica de información amplia y más sólida capaz de dar respuesta a los interrogantes propios de nuestro entorno, de forma que se puedan redirigir los recursos de manera más efectiva.

Inversión pública en I+D+I

A día de hoy todas las miradas están puestas en la obtención de una vacuna que prevenga la COVID-19. Según los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a 29 de junio, hay 17 vacunas en proceso de evaluación clínica y 132 en fase de evaluación preclínica[22]. El desarrollo de una vacuna requiere una inversión económica de una enorme magnitud y gran parte de esta investigación, al igual que para los tratamientos farmacológicos para la COVID-19, se financia con fondos públicos[23]. La apuesta por la investigación pública es fundamental, ya que supone la vía para poder establecer condiciones que permitan la equidad y el acceso a vacunas y tratamientos eficaces de forma asequible y universal, como defienden Salud por Derecho[23] y otras organizaciones similares.

La Coalición para las Innovaciones en Preparación para Epidemias (CEPI) estima que entre 2020 y 2021 se necesitará un presupuesto de 2.000 millones $ para desarrollar una vacuna frente al coronavirus[24], por lo que la coordinación internacional resulta esencial. La OMS ha constituido el Fondo de Acceso a la Tecnología COVID-19, una iniciativa destinada a crear una plataforma de intercambio de información para compartir el conocimiento científico, los datos y la propiedad intelectual, con el objetivo de acelerar el desarrollo de vacunas, tratamientos y otras tecnologías sanitarias, y potenciar la capacidad de fabricación y suministro para conseguir un acceso más rápido y equitativo a los recursos[25]. Entre otros aspectos, se insta a los gobiernos y otros financiadores a incluir cláusulas en los acuerdos de financiación con las empresas farmacéuticas sobre la distribución equitativa, la asequibilidad y la publicación de los datos de los ensayos. Hasta la fecha se han adherido 39 países, entre los que por el momento no se encuentra España[26].

Además de las vacunas y de los tratamientos farmacológicos, los gobiernos han hecho una importante inversión para el desarrollo de tecnologías innovadoras para hacer frente a la COVID-19 a través del apoyo a empresas del sector industrial, lo que sin duda es algo positivo. Sin embargo, estas iniciativas deberían generarse partiendo del estudio previo de las necesidades evidenciadas por los profesionales sanitarios y gestores, de manera que estén dirigidas a dar respuestas a necesidades específicas. De lo contrario, aunque se siga fomentando el tejido industrial local y se logre generar empleo, el retorno para el sistema sanitario desde el punto de vista de la mejora en el cuidado de los pacientes y la calidad asistencial será insignificante.

Atención sanitaria a población vulnerable y a pacientes sin COVID-19

Durante esta pandemia un gran porcentaje de los recursos han ido a parar al entorno hospitalario, cuando sin lugar a dudas el colectivo más afectado ha sido el de la población anciana institucionalizada, la cual merece especial consideración.

Por otro lado, además de por la COVID-19, ha habido un exceso de mortalidad por otras causas. De hecho, entre el 13 de marzo y el 22 de mayo se registraron 120.728 fallecimientos en España, lo que supone un exceso de mortalidad por todas las causas de un 58,5% sobre lo esperado[2]. Esto podría haberse debido en parte a un infradiagnóstico de la COVID-19 pero también a una falta de seguimiento a pacientes crónicos y frágiles cuyas descompensaciones pueden haber tenido consecuencias de magnitud considerable. La evolución de la morbilidad y la dependencia durante este periodo requiere sin duda un análisis en detalle.

Tener presentes estos aspectos nos ayudará a redimensionar las necesidades y a redistribuir los recursos para garantizar una asistencia con garantías de calidad que sea capaz de proporcionar una cobertura real a todos los grupos poblacionales.

CONCLUSIONES

La situación insólita que estamos viviendo supone un punto de inflexión del que debemos salir reforzados para afrontar situaciones futuras. La base para una adecuada toma de decisiones es disponer de una evidencia científica de calidad y realizar una evaluación crítica de la misma. A esto se suma la necesidad de transparencia y el acceso a la información. Por otro lado, la financiación pública de la investigación es esencial para poder establecer las bases para el desarrollo de nuevos modelos de financiación de medicamentos.

Todos estos aspectos se consideran claves para alcanzar el objetivo de garantizar la equidad y el acceso universal a la asistencia sanitaria, así como procurar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Actualización nº 150. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 28.06.2020 [Internet]. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad [citado 29 de junio 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_150_COVID-19.pdf.
2. Vigilancia de los excesos de mortalidad por todas las causas. Situación a 24 de junio de 2020 [Internet]. Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo). Ministerio de Sanidad [citado 27 de junio 2020]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Documents/informesMoMo2020/MoMo_Situacion%20a%2024%20de%20junio_CNE.pdf.
3. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(26): 2582. DOI: 10.1056/NEJMc2021225.
4. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020;395(10240):1820. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20)31324-6.
5. Retracted coronavirus (COVID-19) papers [Internet]. Retraction Watch [citado 29 de junio 2020]. Disponible en: https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/.
6. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on dexamethasone [Internet]. University of Oxford. 2020 June 16 [citado 27 de junio 2020]. Disponible en: https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19.
7. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2020 June 15 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and.
8. La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxicloroquina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad. 22 de junio 2020 [citado 27 junio 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-toma-medidas-con-respecto-a-los-ensayos-clinicos-para-la-covid-19-con-hidroxicloroquina/.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2007764. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
10. Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients [Internet]. U.S. Food and Drug. Administration (FDA). 2020 May 1 [citado 27 junio 2020]. Disponible en: https://www.fda.gov/media/137564/download.
11. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation [Internet]. EMA/264817/2020. European Medicines Agency (EMA). 2020 June 25 [citado 27 junio 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf.
12. Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19. J virus Erad. 2020;6(2):61-9.
13. An Open Letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences [Internet]. Press releases. Gilead. 2020 June 29 [citado 29 junio 2020]. Disponible en: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman--ceo-gilead-sciences.
14. La verdad sobre Tamiflu: poca eficacia y muchos intereses [Internet]. Organización de Consumidores y Usuarios (OCU). 11 de abril 2014 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://www.ocu.org/salud/medicamentos/noticias/tamiflu.
15. Tamiflu: Millions wasted on flu drug, claims major report [Internet]. BBC news. 2014 April 10 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://www.bbc.com/news/health-26954482.
16. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: Systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ. 2014;348:g2545 DOI: 10.1136/bmj.g2545.
17. Ioannidis JPA. Coronavirus disease 2019: The harms of exaggerated information and non-evidence-based measures. Eur J Clin Invest. 2020;50(4):e13222. DOI: 10.1111/eci.13222.
18. Seife C. Research misconduct identified by the US Food and Drug Administration: Out of sight, out of mind, out of the peer-reviewed literature. JAMA Intern Med. 2015;175(4):567-77. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.7774.
19. EMA should support the international research community by publishing Clinical Study Reports on medicine and vaccine trials at the time of marketing authorisation [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG). 2020 May 14 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://www.iqwig.de/en/projects-results/publications/iqwig-comments/all-clinical-trial-data-on-covid-19-medicines-and-vaccines-should-be-published-on-the-day-of-marketing-authorisation.13060.html.
20. Response to the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG) and the Cochrane Collaboration on transparency of COVID-19 related activities [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2020 May 28 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://www.iqwig.de/en/projects-results/publications/iqwig-comments/all-clinical-trial-data-on-covid-19-medicines-and-vaccines-should-be-published-on-the-day-of-marketing-authorisation.13060.html.
21. Base de Datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad [citado 27 junio 2020]. Disponible en: http://www.bifap.org/.
22. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. World Health Organization (WHO). 2020 June 29 [citado 29 de junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
23. La inversión pública en la I+D+I en COVID-19. Recomendaciones para asegurar un acceso global a las vacunas y los medicamentos [Internet]. Salud por Derecho. Abril 2020 [citado 19 junio 2020]. Disponible en: https://saludporderecho.org/wp-content/uploads/2020/04/Informe-Inversion-Publica-Covid19-2.pdf.
24. $2 billion required to develop a vaccine against the COVID-19 virus [Internet]. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). 2020 March 14 [citado 19 junio 2020] Disponible en: https://cepi.net/news_cepi/2-billion-required-to-develop-a-vaccine-against-the-covid-19-virus-2/.
25. International community rallies to support open research and science to fight COVID-19 [Internet]. World Health Organization (WHO). 2020 May 29 [citado 27 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/detail/29-05-2020-international-community-rallies-to-support-open-research-and-science-to-fight-covid-19.
26. Endorsement of the Solidarity Call to Action [Internet]. World Health Organization (WHO) [citado 27 junio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/covid-19-technology-access-pool/endorsements-of-the-solidarity-call-to-action.

Mascarillas: producto imprescindible en la pandemia COVID-19

Márquez Peiró JF[1], Gaspar Carreño M[2], García Cases S[3], Achau Muñoz R[2]
1 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Coordinador del Grupo de Productos Sanitarios
2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Miembro del Grupo de Productos Sanitarios. Servicio de Farmacia Hospital Intermutual de Levante (Valencia)
3 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Miembro del Grupo de Productos Sanitarios. Servicio de Farmacia. Centro Sociosanitario La Florida (Alicante)

Fecha de recepción: 21/05/2020 - Fecha de aceptación: 22/05/2020

RESUMEN
Las mascarillas son un elemento básico de protección y limitación de la propagación de la infección por coronavirus. En concreto y en la situación de pandemia sanitaria mundial ante la que nos encontramos frente al COVID-19. Podemos diferenciar varios tipos de mascarillas (quirúrgicas, autofiltrantes, higiénicas, etc.), teniendo cada una de ellas una consideración diferente en cuanto a tipo de producto, requisitos normativos y protección que nos ofrecen.
La situación de pandemia actual en la que nos encontramos, hace imprescindible el uso de las mismas para limitar la propagación de agentes infecciosos.

Palabras clave: **Producto sanitario, mascarillas, equipo protección individual, pandemia, farmacéutico.**

Masks: essential product in the pandemic COVID-19

SUMMARY
Masks are a basic element of protection and limitation of the spread of coronavirus infection. We can distinguish several types of masks (surgical, auto filtering, hygienical, etc.), which have different considerations related to the type of product, regulatory requirements, and grade of protection. The current pandemic situation makes essential the use of masks to limit the spread of infectious agents.

Key words: **Medical device, mask, personal protective equipment, pandemic, pharmacist.**

La necesidad de protección frente al COVID-19 durante la pandemia actual, ha ocasionado una elevada demanda de mascarillas quirúrgicas y autofiltrantes, provocando su escasez, siendo necesario que las autoridades competentes hayan autorizado de forma excepcional y temporal la comercialización de productos que no cumplen de forma estricta la normativa vigente para su introducción en el mercado, aunque sí se especifica que deben ser evaluados. Por ello, es esencial conocer los aspectos más importantes de éstos para su correcta identificación y conocer sus prestaciones, tanto para su uso eficiente, como para garantizar un adecuado nivel de protección.

Mascarillas quirúrgicas

Son productos sanitarios (PS) de clase I, no estériles de forma habitual, y, por tanto, para su introducción en el mercado y puesta en servicio deben cumplir con los requisitos esenciales de seguridad y funcionamiento que le son de aplicación, no participando ningún Organismo Notificado (ON) en la evaluación de la conformidad[1]. Cuando cumple con estos requisitos, el fabricante pone el marcado CE y emite la Declaración UE de conformidad. La norma armonizada UNE-EN 14683:2019[2] da presunción de conformidad con los requisitos esenciales de seguridad y funcionamiento, y es habitual que los fabricantes se basen en ella para realizar los ensayos correspondientes, pudiendo aparecer en el marcado de las mascarillas.

El nivel de eficacia que ofrece depende de factores como la eficacia de filtración, calidad del material y adaptabilidad a la cara. Atendiendo a la eficacia de filtración bacteriana (EFB) tenemos de tipo I y de tipo II. Las de tipo II pueden ser a su vez resistentes a salpicaduras, lo que se indica con la letra "R", teniendo las II-R. Es importante saber el tipo de mascarilla quirúrgica ante el que estamos para su uso apropiado, ya que la finalidad de uso es diferente. Así, las de tipo I deben ser usadas por pacientes y otras personas para reducir el riesgo de propagación de infecciones, particularmente en situaciones de epidemia.

Si esta información no aparece en el marcado se debe solicitar al proveedor información técnica o certificados por laboratorio acreditado sobre resultados de los ensayos realizados sobre la mascarilla, sobre todo de parámetros críticos como la EFB, respirabilidad o el ensayo de resistencia a salpicaduras.

En la situación actual de escasez de estos PS nos podemos encontrar con mascarillas certificadas bajo otros estándares como los de EE.UU. o China, siendo importante conocerlos para saber a qué tipo de mascarilla quirúrgica sería asimilable[3]. Además, la AEMPS está emitiendo autorizaciones expresas para la comercialización de estos productos que no han pasado un procedimiento de evaluación de la conformidad, pero asegurando que cumplen con los requisitos de funcionamiento de la norma EN 14683:2019 en

Juan Francisco Márquez Peiró ◆ Plaza de Gómez Ulla, 15 - puerta 5D ◆ 03015 Alicante (España)
marquez_juapei@gva.es

los puntos 5.2.2 y 5.2.3 (EFB y Respirabilidad) y en el caso del tipo IIR, además, debe cumplir el punto 5.2.4 (Resistencia a las salpicaduras), exigiendo un certificado emitido por un laboratorio acreditado para la norma UNE-EN 14683 y la ISO 22609, si procede, en el que se indique que los productos cumplen con ellas. Estos productos no llevarán marcado CE y se podrán identificar porque en su etiquetado debe aparecer el número de autorización expresa[4]. Una vez finalice la crisis del COVID-19 para seguir comercializándose deberán ostentar el marcado CE de conformidad.

Mascarillas autofiltrantes

Son equipos de protección individual (EPI) de categoría III, y para su introducción en el mercado y puesta en servicio deben cumplir con los requisitos esenciales de salud y seguridad que se establecen en el Reglamento 2016/425[5]. En su evaluación de la conformidad participa un ON, por lo que si cumple con estos requisitos esenciales veremos el "logo" CE junto con cuatro dígitos que identifican a este ON (Ej: CE 0123). La norma armonizada UNE-EN 149:2001+A1:2010 da presunción de conformidad con estos requisitos esenciales, apareciendo en el marcado de la mascarilla. Las mascarillas autofiltrantes se clasifican según su eficacia de filtración de partículas en FFP1, FFP2 y FFP3, siendo las FFP3 las de mayor eficacia de filtración de partículas. Es importante un ajuste adecuado a la cara para forzar al aire a entrar y salir por el material filtrante y que pueda ejercer su función de filtración de partículas. Si tiene válvula de exhalación, el aire exhalado sale al ambiente directamente sin filtrar, por lo que estas mascarillas no son adecuadas para pacientes sospechosos, posibles o confirmados de infección por coronavirus ya que no limitan su propagación.

Debido a la escasez de mascarillas autofiltrantes, se ha autorizado con excepcionalidad, mediante la Resolución de 23 de abril de 2020 de la Secretaria General de Industria[6] la aceptación de EPI sin el marcado CE reglamentario en base a normas armonizadas, y por ello amplía el listado de normas consideradas como equivalentes a la europea. Por tanto, podemos encontrarnos ante mascarillas filtrantes sin marcado CE, solo para personal sanitario y sin entrar en canales habituales de distribución al público, con otros EPI con autorización temporal de comercialización cuando garanticen un nivel adecuado de salud y seguridad de conformidad con los requisitos esenciales establecidos en el Reglamento 2016/425, aunque los procedimientos de evaluación de la conformidad, incluida la colocación del marcado CE, no se hayan efectuado completamente según las normas armonizadas, así como EPIs con marcado CE en base a una especificación técnica distinta de las normas armonizadas.

Ante dudas sobre si la mascarilla está dentro de estos supuestos o si podría ser un producto falsificado que se ha podido introducir en el canal de suministro legal que puede no ofrecer un nivel de protección adecuado, se debe solicitar información adicional al fabricante o proveedor, como la Declaración UE de conformidad, la autorización excepcional emitida por la autoridad competente, o resultados de laboratorios acreditados sobre los ensayos realizados.

Es necesario saber el estándar que cumple para conocer los criterios de aceptación, y saber a qué tipo de mascarilla FFPx sería asimilable (Tabla 1). La documentación y certificados que acompañan a estos EPI se puede verificar siguiendo lo establecido en un documento publicado por el Centro Nacional de Medios de Protección del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo[7]. Además, existen determinadas páginas webs de la Unión Europea que nos pueden ayudar, como la web de la European Safety Federation (https://eu-esf.org/covid-19) o la base de datos NANDO de la Comisión Europea para la consulta sobre el Organismo Notificado (https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/).

Duración de uso

Una de las dudas frecuentes es saber durante cuánto tiempo puedo utilizar las mascarillas, sobre todo ante la escasez de estas y el incremento de su precio. Esto va a depender del tipo de mascarilla, y actividad que se realice, entre otros aspectos.

Las mascarillas quirúrgicas son PS de un solo uso, no estando permitida su reutilización en la actual normativa nacional. Se deberían desechar al finalizar la actividad realizada, aunque el CDC de EE.UU. ha emitido recomendaciones para su posible reutilización en determinadas circunstancias[8].

Algo parecido ocurre con las autofiltrantes, dónde la UNE-EN 149:2001 establece que podemos tener mascarillas reutilizables (R) o de uso durante un solo turno de trabajo (NR). Las NR están diseñadas para usarse y desecharse de un día para otro, indicándose en general un uso de unas 8 horas, aunque podrían usarse más o menos tiempo según la actividad que se esté realizando.

El ECDC, la OMS o el CDC de EE.UU. han emitido recomendaciones para su uso eficiente, uso prolongado y reutilización. Es importante que la dirección de los centros establezca instrucciones claras sobre cómo y cuándo se puede implementar estas prácticas para evitar la diseminación de la infección y proteger la salud de los trabajadores que atienden a pacientes con COVID-19[8].

En la tabla 2, se resume la protección que ofrecen los diferentes tipos de mascarillas.

Tabla 1. Equivalencias entre mascarillas autofiltrantes

Tabla de equivalencias para marcarillas FFP2	
Norma	**Clasificación**
EN 149:2001	FFP2
NIOSH-42CFR84	N95, R95, P95
GB2626-2006	KN95
AS/NZ 1716:2012	P2
KMOEL - 2017-64	Korea 1st Class
Japan JMHLW - Notification 214, 2018	DS
Tabla de equivalencias para mascarillas FFP3	
Norma	**Clasificación**
EN 149:2001	FFP3
NIOSH-42CFR84	N99, R99, P99, N100, R100, P100

Tabla 2. Protección que ofrecen los diferentes tipos de mascarillas

Tipo	¿Son EPI? (Para no contagiarse)	Limitan la propagación de agentes infecciosos (Para no contagiar)	Observaciones
Mascarilla quirúrgica desechable tipo 1[a] II, IIR	No son EPI. No protección suficiente frente a agentes infeccionsos. Medida barrera para proteger mucosa bucal y nasal frente a fluidos corporales potencialmene infecciosos. No protege frente a aerosoles	Sí	UNE-EN 14683:2019+AC:2019 Tipo IIR: resistencia a salpicaduras Son productos sanitarios
Mascarilla higiénica desechable[c]		Sí	UNE 0064:2020 (Parte 1 y 2) BFE[b] ≥95%; respirabilidad <60 (ensayo UNE-EN 14683) Criterio de aceptación similar a quirúrgica tipo I
Mascarilla higiénica reutilizable[c]		Sí	UNE 0065:2020 BFE ≥90%; respirabilidad <60 (ensayo UNE-EN 14683)
FFP1 sin válvula de exhalación	EPI, pero No garantiza protección suficiente frente a agentes infecciosos	Sí	UNE-EN 149:2001+AI:2009 Equipo de protección con filtración mínima
FFP2/FFP3 sin válvula de exhalación	EPI, SÍ protegen frente a agentes infecciosos	Sí	UNE-EN 149:2001+A1:2009 FFP3 en situaciones de alto riesgo
FFP2/FFP3 con válvula de exhalación		NO	UNE-EN 149:2001+A1:2009 La válvula de exhalación expulsa el aire sin filtrar. No limita la propagación de posibles agentes infecciosos

[a]: se deberían utilizar solamente para pacientes y otras personas para reducir el riesgo de propagación de infecciones, particularmene en situaciones epidémicas o pandémicas (UNE-EN 14683:2019); [b]: eficacia de filtración bacteriana: medida de la resistencia de un material a la penetración de bacterias. A mayor valor, mejor eficiencia de barrera. Este método de prueba trata los materiales de mascarillas médicas como ropa protectora, pero no evalúa los materiales para aprobación como mascarilla filtrante (EPI); [c]: las mascarillas higiénicas están destinadas a personas sin síntomas para reducir la propagación del virus, como medida adicional al distanciamiento social. No es su objeto el uso en entorno sanitario, ni en pacientes, de acuerdo con lo indicado a las UNE 0064 y 0065; EPI: equipo de protección individual.

Desinfección

Otra de las dudas frecuentes es saber si es posible la desinfección de las mascarillas para poder utilizarlas durante más tiempo. Para que esta práctica se realice con garantías y sin riesgos, es necesario saber que el proceso al que se va a someter a la mascarilla es efectivo para inactivar el virus, que no va a afectar a la mascarilla en lo que se refiere a su capacidad de filtración y/o ajuste a la cara, y además, que no dejará residuos nocivos para el usuario. Se han publicado varios estudios[9] sobre diferentes métodos de desinfección y se ha visto que determinadas prácticas pueden afectar a la capacidad de filtración, como puede ser pulverizar soluciones alcohólicas o de hipoclorito de sodio. Otras como el calor seco a 70ºC o el uso de gas plasma o vapor de peróxido de hidrógeno parece que pueden ser de utilidad. Por ejemplo, la norma UNE-EN 149 ensaya las mascarillas tras pasar 24 horas a 70ºC, por lo que utilizar calor seco a 70ºC durante 30-60 minutos se entiende que no afectará a la capacidad de filtración, si bien, hay que ver si esto es suficiente para inactivar el virus[10].

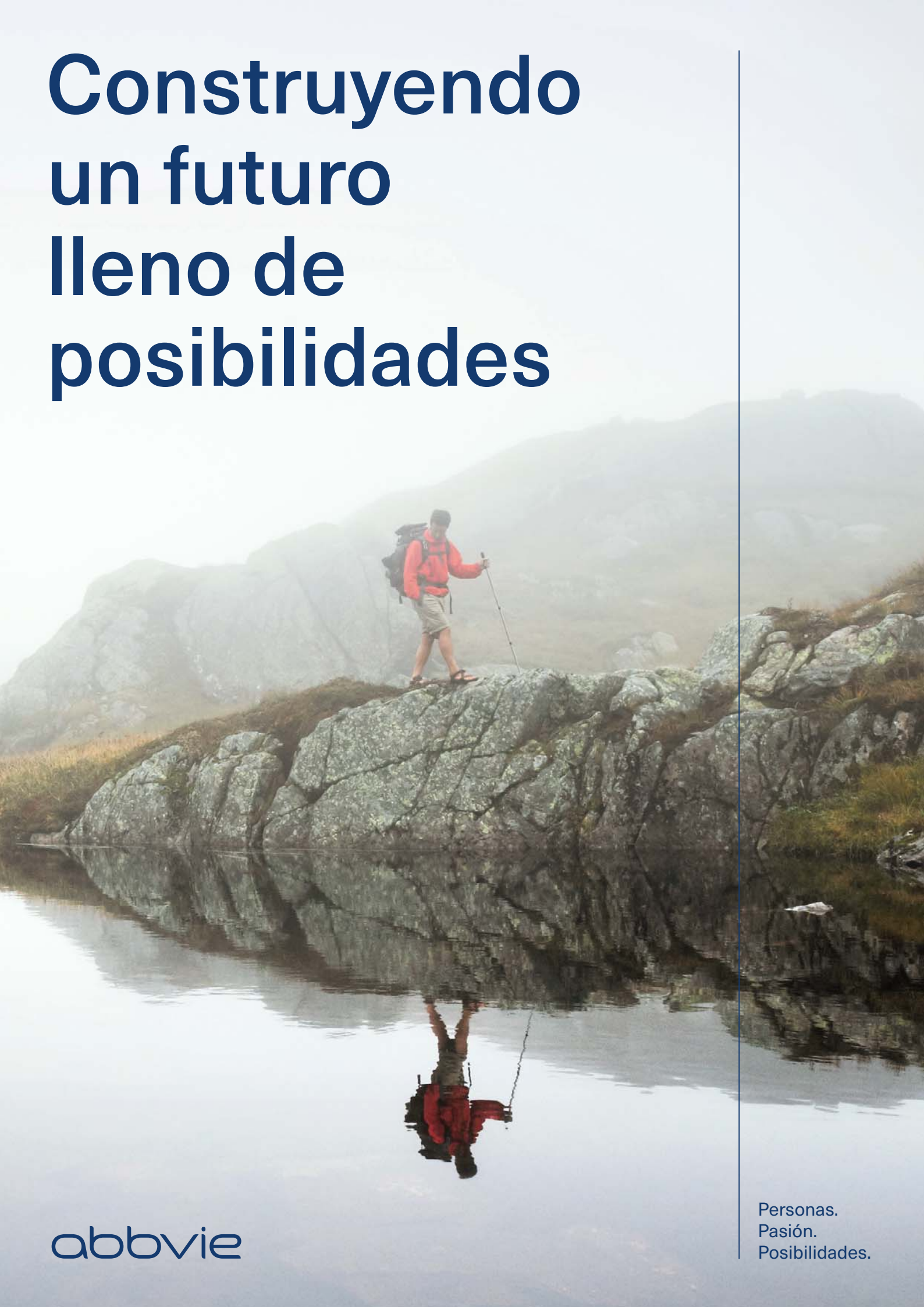
En conclusión, conocer los requisitos que debe cumplir cada mascarilla, así como la información del marcado y las excepciones autorizadas en la actual pandemia por el SARS-CoV-2 es esencial. Aquí, el farmacéutico de hospital, conocedor de productos sanitarios es uno de los profesionales que participa en resolver consultas para garantizar así su uso racional y óptimo.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. (BOE núm. 268, de 6 de noviembre).
2. UNE-EN 14683:2019+AC:2019. Mascarillas quirúrgicas. Requisitos y métodos de ensayo.
3. Tipos de mascarillas quirúrgicas. Documento del Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/Identificacion_mascarillas_GPS_quir.pdf.
4. Instrucciones para la gestión de solicitudes establecidas en la Orden SND/326/2020. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
5. Reglamento (UE) 2016/425 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2016, relativo a los equipos de protección individual y por el que se deroga la Directiva 89/686/CEE del Consejo.
6. Resolución de 23 de abril de 2020, referente a los EPIs en el contexto de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. (BOE núm. 115, de 25 de abril).
7. Verificación de certificados/informes que acompañan a los EPI. Centro Nacional de Medios de Protección. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.
8. Uso óptimo de mascarillas filtrantes y quirúrgicas. Documento del Grupo de Productos Sanitarios de la SEFH. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/GPS_Uso_optimo_mascarillas.pdf.
9. Desinfección y re-esterilización de mascarillas. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/documentos/COVID-19_DESINFEC_MASCARILLAS.pdf.
10. Prevención de riesgos laborales vs. COVID-19. Compendio no exhaustivo de fuentes de información. Versión de 9 de abril de 2020. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.

Construyendo un futuro lleno de posibilidades



abbvie

Personas.
Pasión.
Posibilidades.

Evaluación del servicio de entrega de medicación a domicilio desde la Farmacia Hospitalaria durante la pandemia COVID-19

Álvarez Criado J, García-Trevijano Cabetas M, Jiménez Nácher I, Moreno Ramos F, González Fernández MA, Herrero Ambrosio A
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Fecha de recepción: 05/06/2020 - Fecha de aceptación: 08/06/2020

RESUMEN

Objetivo: Analizar el procedimiento de entrega a domicilio de medicación de dispensación hospitalaria instaurado en el Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) durante la pandemia COVID-19. Conocer el perfil de pacientes que aceptan la dispensación domiciliaria, analizar por patología las dispensaciones a domicilio y evaluar el grado de satisfacción de los pacientes mediante una encuesta telefónica.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se analizaron las entregas de medicación a domicilio desde el SFH en el periodo del 7 de abril al 7 de mayo. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se obtuvieron a partir del programa informático de pacientes externos del SFH e historia clínica electrónica. El grado de satisfacción de los pacientes se evaluó mediante la realización de una encuesta telefónica posterior a la entrega a domicilio.

Resultados: Se realizaron 2.028 entregas de medicación a domicilio abarcando toda la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), con un grado de aceptación del 76,82%. La patología con mayor número de entregas fue VIH. Los pacientes con enfermedades inmunomediadas fueron los que mayor aceptación reportaron. El 99% de los pacientes se mostraron satisfechos con el servicio.

Conclusiones: El servicio de entrega de medicación a domicilio ha sido ampliamente aceptado por los pacientes, mostrando un alto grado de satisfacción con el mismo. Se han evitado desplazamientos al hospital, disminuyendo el riesgo de contagio. Los pacientes demandan la prolongación de este servicio fuera del periodo de pandemia y sugieren que se complemente con una consulta de atención farmacéutica por telefarmacia.

Palabras clave: **Entrega de medicación, farmacia hospitalaria, atención farmacéutica, telefarmacia, COVID-19.**

Medication home delivery service set up in a Hospital Pharmacy Department during the COVID-19 pandemic

SUMMARY

Objective: To analyze the home delivery process of hospital medication set up in a Hospital Pharmacy Department (HPD) during the COVID-19 pandemic. To asses the profile of patients who accept home delivering, to analyze home dispensations by pathology and to evaluate the patient satisfaction through a telephone survey.

Methods: Observational, retrospective and descriptive study. Medication home delivery from the HPD in the period from April 7 to May 7 was analyzed. Patients demographic and clinical characteristics were obtained from the outpatient software used at the HPD and the electronic medical record. The degree of patient satisfaction was assessed by conducting a telephone survey after home delivery.

Results: A total of 2,028 home deliveries were made to the entire Community of Madrid, with an acceptance rate of 76,82%, being HIV the pathology with the highest number of deliveries. Patients with immune-mediated diseases were the ones with the greater acceptance rate. Overall patient satisfaction with the service was 99%.

Conclusions: Medication home delivery service has been widely accepted by patients, showing a high degree of satisfaction. Avoiding trips to the hospital has reduced the risk of contagion. Patients demand the continuation of this service after the pandemic and support Pharmaceutical Care by telepharmacy.

Key words: **Medication home delivery, hospital pharmacy, pharmaceutical care, telepharmacy, COVID-19.**

INTRODUCCIÓN

El paciente externo es aquel paciente que, sin estar hospitalizado, recibe medicación directamente en el Servicio de Farmacia del Hospital (SFH) por necesitar una especial vigilancia, supervisión y control en el campo de la Atención Sanitaria Especializada. La atención al paciente también ha sufrido un cambio en la farmacia hospitalaria, se ha producido un incremento en el volumen de pacientes atendidos en las unidades de atención farmacéutica al paciente externo, en contraposición al paciente ingresado, derivado de la cronificación de un amplio número de patologías. Es por ello, que los SFH tenemos un incremento progresivo en el número de pacientes que atendemos en las consultas. En el periodo de pandemia por COVID-19, y durante el confinamiento de los pacientes, uno de los principales problemas a los que tuvimos que enfrentarnos en los SFH, fue en este Área. En este sentido, se desarrolló por todos los SFH, en mayor o menor medida, el proceso de entrega de medicación a domicilio.

Javier Álvarez Criado ◆ Hospital Universitario La Paz (Servicio de Farmacia) ◆ Paseo de la Castellana, 261 ◆ 28046 Madrid (España)
jacriado@salud.madrid.org

El Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, declaró el estado de alarma para la gestión de la situación de la crisis sanitaria ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)[1]. En base al artículo 4.3 del Real Decreto, el Ministerio de Sanidad dictó la Orden SND/293/2020, de 25 de marzo (BOE de 27 de marzo), por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud ante la situación provocada por la infección por el COVID-19. En su punto tercero, relativo a la dispensación de medicación de Dispensación Hospitalaria a pacientes no hospitalizados, se faculta al órgano competente en materia de prestación farmacéutica de la Comunidad Autónoma para establecer las medidas oportunas que garanticen la dispensación de estos medicamentos fuera de las dependencias del hospital[2].

Previamente, la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria de la Consejería de Sanidad de Madrid, el 11 de marzo de 2020, puso en marcha el Plan de Acción de la Actividad Asistencial en el Servicio Madrileño de Salud, que establece una serie de medidas entre las que se contemplan la identificación y reorganización de los servicios sanitarios y el fomento de los servicios de telemedicina/teleasistencia[3].

Con el objetivo de garantizar el aislamiento domiciliario evitando desplazamientos y preservar la salud de las personas más susceptibles de padecer complicaciones por la infección por COVID-19, se adoptaron medidas al amparo de lo previsto en la Orden SND/293/2020, de 25 de marzo[4].

En este sentido, en la CAM, se publicó el 31 de marzo la Resolución 197/2020 de la Dirección General de Gestión Económico Financiera y Farmacia por la que se establecen medidas relacionadas con la dispensación de medicamentos y actividades de los Servicios de Farmacia Hospitalaria durante el estado de alarma. En dicha resolución se autorizó el establecimiento de procedimientos de atención farmacéutica no presencial con entrega de medicación a domicilio, que garanticen la continuidad de la prestación farmacéutica manteniendo todas las garantías de efectividad, seguridad y adherencia de los tratamientos, autorizando a los SFH a que puedan entregar a domicilio la medicación cuya dispensación se realiza, de forma habitual, de manera presencial.

Los servicios médicos del hospital propusieron realizar consulta telefónica a los pacientes crónicos externos para evitar en la medida de lo posible los desplazamientos al ámbito hospitalario. En este sentido, desde el Servicio de Farmacia, consideramos imprescindible adaptarnos a las nuevas circunstancias y establecer mecanismos para evitar que los pacientes acudiesen al hospital a recoger la medicación[4,5].

Para ello, se desarrolló un procedimiento para enviar medicación al domicilio de nuestros pacientes tras realizar la correspondiente consulta de atención farmacéutica telefónica (AFT) telefónica, intentando abarcar toda la población susceptible de beneficiarse del proceso, basándose en el concepto de igualdad entre pacientes desde un punto de vista clínico, farmacoterapéutico y personal.

El objetivo principal del estudio fue describir y analizar el procedimiento de entrega a domicilio de medicación de dispensación hospitalaria instaurado en el SFH durante la pandemia COVID-19. Como objetivos secundarios se establecieron cuantificar el número de dispensaciones de medicación a domicilio, conocer el perfil de pacientes que aceptan la dispensación domiciliaria, analizar por patología el número de dispensaciones a domicilio y evaluar el grado de satisfacción de los pacientes mediante una encuesta telefónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes externos previstos que tendrían que acudir al SFH a recoger su medicación, periodo comprendido del 7 de abril al 7 de mayo de 2020. Durante este periodo la entrega a domicilio se realizó de lunes a viernes (20 días laborables), ya que sábado, domingo y festivos no se disponía de la logística necesaria para realización del servicio. Fueron contactados telefónicamente para ofrecerles la consulta de atención farmacéutica y el servicio de entrega de medicación a domicilio. Algunos pacientes contactaron telefónicamente por iniciativa propia con el SFH solicitando la posibilidad de entrega de su medicación a domicilio. Se excluyeron los pacientes hemofílicos, puesto que contaban con un servicio de dispensación a domicilio a través de su asociación de pacientes, y los pacientes con fibrosis quística, por ser pacientes con un circuito ya establecido para la recogida de su tratamiento, por lo que no fueron contactados de forma telefónica, aunque se beneficiaron de este servicio de entrega.

Para conocer la previsión de pacientes que debían venir a recoger medicación al SFH, se generaron listados con periodicidad semanal, a partir del programa de Pacientes Externos-Farmatools®. Se contactó telefónicamente con los pacientes, o con los padres o tutores legales de aquellos menores de edad, informándoles de la opción de entrega de medicación a domicilio, sin coste alguno, gracias a la colaboración altruista de varias empresas como Hyundai®, Acciona®, Farmavenix® e incluso voluntarios de Protección Civil.

Los datos clínicos, y relativos al tratamiento: edad, sexo, medicación y programa de dispensación asociado al tratamiento se obtuvieron del programa Farmatools®. Los datos demográficos: dirección, teléfono y código postal se obtuvieron del programa de historia clínica electrónica HCIS.

En la consulta de AFT realizada telefónicamente se obtuvo el consentimiento verbal de los pacientes para la entrega de medicación a domicilio, quedando registrado en la historia clínica electrónica del paciente HCIS, así como el hecho de haber realizado la consulta farmacéutica telefónica.

Para evaluar la satisfacción de los pacientes con la entrega de medicación a domicilio, se elaboró un cuestionario de satisfacción sobre este procedimiento. La encuesta se realizó telefónicamente y constaba de 5 preguntas sobre el proceso de entrega a domicilio, así como las condiciones de conservación en las que habían recibido la medicación. El modelo de encuesta se adjunta en el Anexo I. La encuesta la realizaba el farmacéutico, tras haber obtenido el consentimiento verbal por parte del paciente en el momento de la consulta de AFT.

Los resultados del cuestionario se recogieron mediante hoja de cálculo de Excel®.

Para el análisis de la distribución geográfica de la entrega de medicación en la Comunidad Autónoma de Madrid, se generaron mapas de la CAM por municipio y código postal mediante el programa del Banco de Datos Territorial del Instituto de Estadística[6]. También se cuantificó la entrega por Áreas sanitarias. La CAM tiene distribuida la atención sanitaria en Áreas de Salud, cada Área incluye varios códigos postales, con un hospital de referencia en cada una de ellas.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario La Paz.

RESULTADOS

Se realizó AFT de forma proactiva a un total de 2.640 pacientes durante el periodo de estudio de un mes, la entrega de medicación a domicilio fue aceptada por 2.028 pacientes, con un grado de aceptación de este servicio de un 76,82%.

La distribución por patología de los pacientes se describe en la tabla 1. El mayor número de pacientes a los que se les entregó: fue tratamiento antirretroviral para los pacientes VIH, con 756 entregas (37,3%). El 19,7% de las entregas (399) fueron los medicamentos incluidos en grupo "otros tratamientos" entre los que se encuentran pacientes que tienen prescritos los fármacos de "uso especial y compasivo" y para enfermedades raras. El tercer grupo de patologías con más porcentaje de entregas fue el englobado como enfermedades sistémicas autoinmunes o inmunomediadas (psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria intestinal) con un total de 382 entregas (18,8%).

En relación a la aceptación de este servicio por parte de los pacientes según su patología, que puede observarse en la tabla 2, las patologías que tuvieron mejor grado de aceptación fueron el grupo de pacientes con enfermedades inmunomediadas 108,22%, hipertensión pulmonar 108,11% y esclerosis múltiple 91,75%; los porcentajes superiores al 100% se deben al hecho de que algunos pacientes no incluidos en los listados de previsión semanales llamaron de forma proactiva antes del tiempo programado solicitando el servicio. Las patologías con un menor grado de aceptación de envío de medicación a domicilio fueron los tratamientos relacionados con pacientes oncológicos 54,05% y pacientes VIH 66,14%.

Respecto a los pacientes en tratamiento con fórmulas magistrales elaboradas por el SFH, se realizó la consulta telefónica a aquellos pacientes citados para recoger su medicación, y 25 pacientes aceptaron la entrega a domicilio, por lo que se coordinaron las elaboraciones con los envíos para optimizar el proceso.

La distribución geográfica de las entregas de medicación puede observarse en la figura 1, el 70,76% (1.435) fueron dentro del municipio de Madrid, mientras que el 29,24% (593) restantes correspondieron a los demás municipios de la Comunidad, destacando los municipios más próximos al hospital, Colmenar Viejo (84), Alcobendas (61) o Tres Cantos (50), no obstante se realizaron entregas de mediación a todo el territorio autonómico.

Tabla 1. Resumen de entrega de medicación por patología

Patología	Entregas realizadas	Total %
HIV antirretrovirales	756	**37,28**
Otros tratamientos[1]	399	**19,67**
Enf. sistémica autoinmune (Inmunomediadas)[2]	382	**18,84**
Esclerosis múltiple	89	**4,39**
Transtornos del crecimiento	80	**3,94**
Oncológicos	80	**3,94**
Anemia ins. renal	78	**3,85**
Hepatopatías víricas	55	**2,71**
Hipertensión pulmonar	40	**1,97**
Asma grave	29	**1,43**
Formulación magistral	25	**1,23**
Urticaria	15	**0,74**
	2.028	

[1]: incluye usos compasivos, enf. raras y otros; [2]: incluye artritis psoriásica, artritis reumatoide, psoriasis, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 2. Grado de aceptación del servicio por parte de los pacientes

Patología	Entregas realizadas	Previsión pacientes	Aceptación %
Enf. sistémica autoinmune (Inmunomediadas)[1]	382	353	**108,22**
Hipertensión pulmonar	40	37	**108,11**
Transtornos del crecimiento	80	84	**95,24**
Esclerosis múltiple	89	97	**91,75**
Hepatopatías víricas	55	70	**78,57**
Asma grave	29	37	**78,38**
Anemia ins. renal	78	101	**77,23**
Urticaria	15	20	**75,00**
Otros tratamientos[2]	399	550	**72,55**
HIV antirretrovirales	756	1.143	**66,14**
Oncológicos	80	148	**54,05**
Formulación magistral	25	0	
	2.028	**2.640**	**76,82**

[1]: incluye artritis psoriásica, artritis reumatoide, psoriasis, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria intestinal; [2]: incluye usos compasivos, enf. raras y otros.

Figura 1. Mapa de entrega de mediación a domicilio por municipios de la Comunidad de Madrid

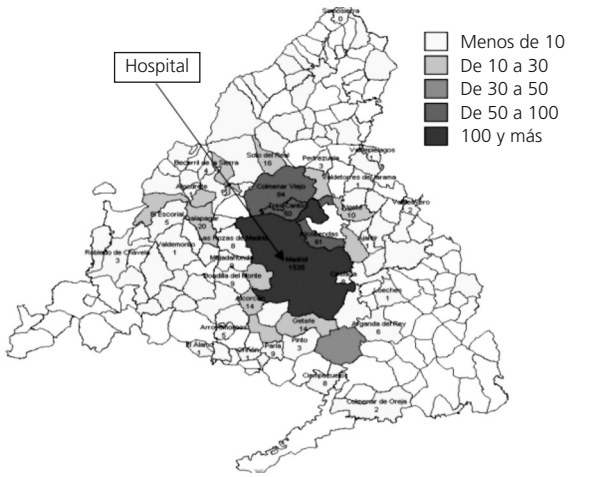


Figura 2. Mapa de entrega de mediación a domicilio por Áreas Sanitarias de la CAM

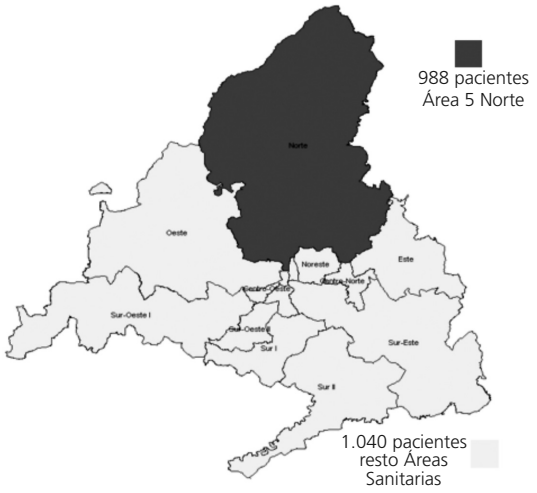


Figura 3. Mapa de envío de mediación a domicilio por distritos postales de la ciudad de Madrid

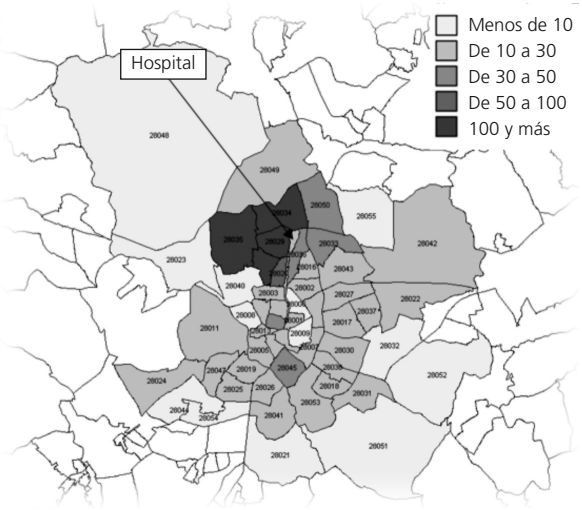
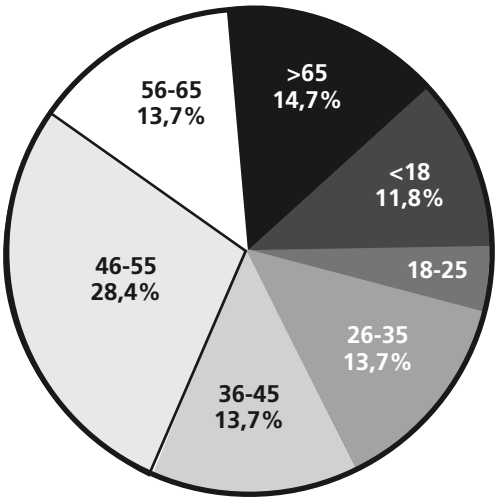


Figura 4. Distribución por intervalos de edad en años



Aunque en la Comunidad de Madrid entrara en vigor el Área Única Sanitaria en el año 2010, pudiendo elegir el paciente al especialista en cualquier hospital de la Comunidad, la población asignada al Hospital La Paz sigue siendo la de su antigua Área Sanitaria 5 Norte, teniendo como referencia el Hospital La Paz sólo los pacientes de este Área. Sin embargo, destaca que se ha distribuido medicación a más pacientes fuera de nuestro Área Sanitaria 5 Norte (1.040) que a la propia Área Sanitaria (988). Figura 2.

Dentro del municipio de Madrid destacan por número de entregas, los pacientes que residen en códigos postales aledaños al hospital como puede observarse en el mapa de la figura 3.

Conforme a la encuesta de satisfacción, se realizaron un total de 102, siendo hombres el 64,7% de los pacientes encuestados. La distribución por intervalos de edad puede observarse en la figura 4.

Los resultados de la encuesta de satisfacción están reflejados en la figura 5. El 99% de los pacientes se mostraron satisfechos con el servicio de entrega de medicación a domicilio.

Hasta un 97% reportaron que la medicación llegó en perfectas condiciones, mientras que un 3% contestaron que consideraban que la mediación no les fue entregada con la temperatura óptima de conservación.

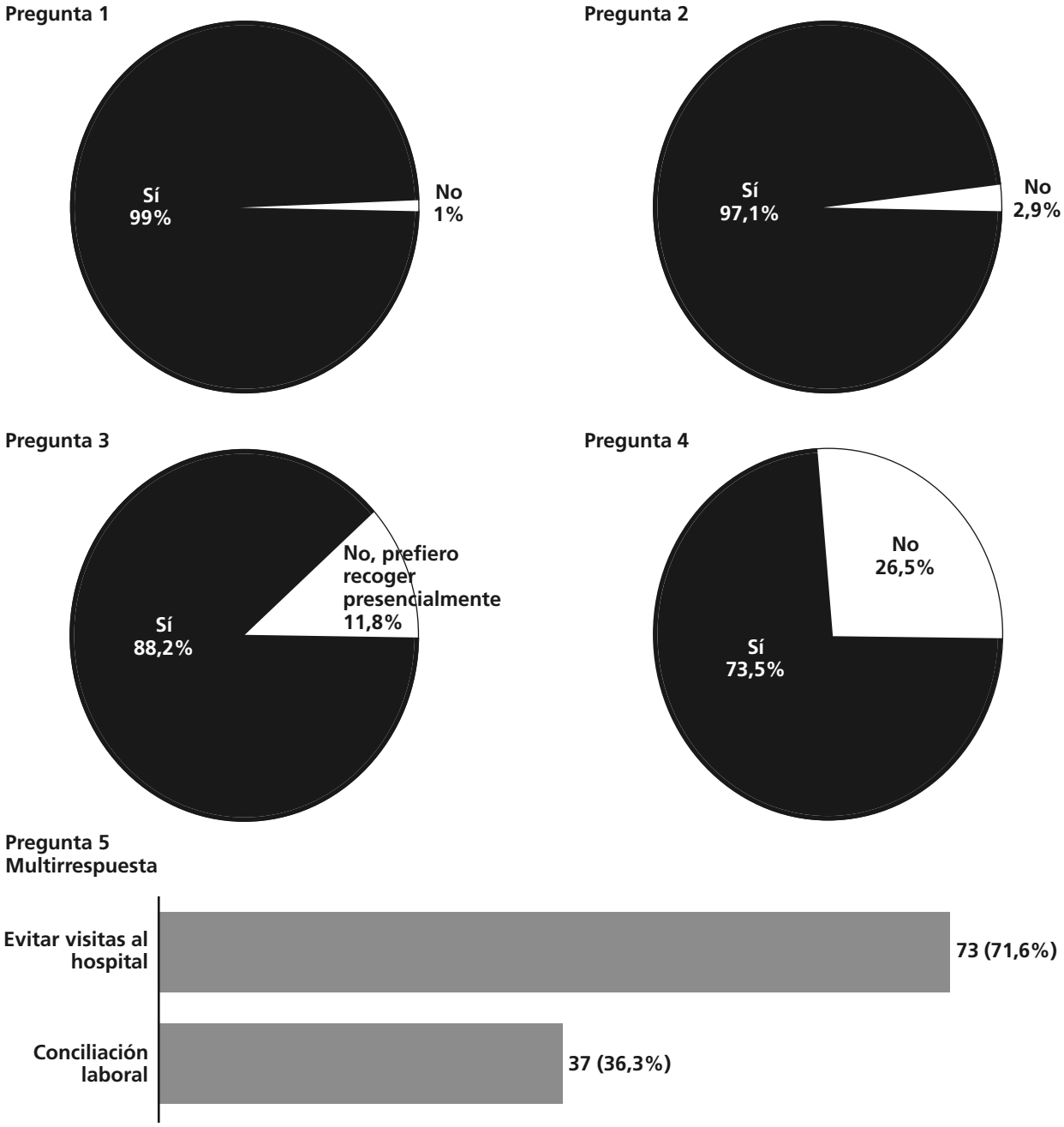
Hasta un 88,2% de los pacientes encuestados estarían a favor de mantener este servicio en en un futuro sin estado de alarma sanitaria, ya sea por evitar visitas al hospital 71,6% o mejorar la conciliación laboral 36,3%.

Por último, con la finalidad de tener una percepción de la población sobre telefarmacia, se incluyó una pregunta en relación a integración de las nuevas tecnologías (móvil, ordenador, tablet) con la consulta de AFT, para resolver cualquier duda o inquietud que le pueda surgir al paciente con respecto al tratamiento prescrito por su facultativo especialista. El 73,5% dio una opinión favorable a la implantación de este servicio de telefarmacia, mientras que el resto de pacientes no le veían utilidad o consideraban que contaban con la información suficiente.

DISCUSIÓN

En el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz, dispensamos en el año 2019, a 12.156 pacientes en el área de AFT a pacientes externos, teniendo una media de 328 tratamientos diarios dispensados.

Figura 5. Cuestionario satisfacción pacientes entrega de medicación a domicilio (Anexo I)



Anexo I

Cuestionario de evaluación de satisfacción sobre el servicio de entrega de medicación a domicilio

1.- Se encuentra satisfecho con el servicio de entrega de medicación a domicilio: SÍ/NO
2.- La medicación le ha llegado en óptimas condiciones: SÍ/NO (cuales son los motivos)
3.- Le gustaría que se mantuviera este servicio en un futuro, en condiciones normales sin COVID: SÍ/NO
4.- Le gustaría tener consulta con el farmacéutico a través del móvil/ordenador para resolver dudas relacionadas con su medicación: SÍ/NO
5.- Que aspectos considera más relevantes de este servicio de entrega de medicación a domicilio (multirrespuesta):
   a. Evitar visitas al hospital
   b. Mejorar la conciliación laboral

En nuestro estudio, el 76,82% de los pacientes aceptó la entrega de medicación a domicilio. El grado de aceptación no alcanzó el nivel esperado debido a que algunos pacientes contactados telefónicamente habían venido a por la medicación antes de llamarles, bien trabajaban en el hospital o eran familiares, o se encontraban fuera de la CAM en el periodo de confinamiento impuesto por el estado alarma[1], que hacía inviable la entrega de mediación a estos pacientes. Asimismo, la baja aceptación de pacientes VIH, hace disminuir este porcentaje global.

En el año 2019, en el HULP se trataron 3.700 pacientes con infección VIH, que es la mayor cohorte de la CAM. En nuestro estudio sólo el 66,14% de estos pacientes aceptó el servicio de entrega de medicación a domicilio. El principal motivo por el que los pacientes no aceptaron la entrega de medicación a domicilio fue el mantenimiento de la confidencialidad en el entorno familiar, por el temor a generar un estigma derivado de la infección[7].

Sin embargo, en el caso de los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes e hipertensión pulmonar, se obtuvo un porcentaje de aceptación del servicio de entrega superior al 100%. Este hecho se debe a que algunos pacientes con los que no habíamos contactado por no estar en la programación semanal, llamaron de forma proactiva ante la preocupación de venir al hospital estando en una situación de inmunodepresión, temiendo también por el contagio de familiares cercanos al tener que acudir de forma presencial al hospital[8,9]. Los pacientes con hipertensión pulmonar expresaron además una gran preocupación por las infecciones respiratorias derivadas de la infección por COVID-19[10,11].

Destaca el grupo de pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales, que tanto por su patología como por el efecto del tratamiento cuentan con mayores factores de riesgo en una situación de pandemia y por tanto la entrega a domicilio aporta un gran beneficio. Sin embargo, se trata de pacientes que precisan un seguimiento estrecho en las Consultas de Oncología, con analíticas frecuentes que pueden motivar modificaciones de dosis y cambios de tratamiento[12]. Por este motivo el porcentaje de pacientes que utilizó el servicio de entrega a domicilio fue menor que en otras patologías. En nuestro estudio hemos obtenido resultados similares a los reportados por San José en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa[13].

En el análisis de la distribución geográfica de las entregas domiciliarias de medicamentos, si bien la mayoría de pacientes que recogen la medicación en el SFH del HULP reside en zonas cercanas, hay un elevado número de pacientes con domicilio lejano a él. A partir del Decreto 51/2010, de 29 de julio se reguló el ejercicio de la libertad de elección de médico de familia, pediatra y enfermero en Atención Primaria, y de hospital y médico en Atención Especializada en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid[14], según se había establecido en la Ley 6/2009, de 16 de noviembre[15]. Debido a que el HULP es un hospital de tercer nivel, que cuenta con todas las especialidades médicas, grandes profesionales y todos los recursos sanitarios tecnológicos necesarios, además de ser el centro hospitalario con más Centros y Unidades de Referencia Nacional (CSUR), siendo un referente tanto a nivel autonómico como estatal[16], un porcentaje importante de la población madrileña pide libre elección para ser tratada en el hospital, de ahí la gran dispersión geográfica que observamos en este estudio en cuanto a la entrega de medicación.

El análisis de los resultados de la encuesta de satisfacción telefónica realizada muestra que el servicio de entrega de medicación a domicilio ha tenido una gran aceptación entre nuestros pacientes, casi la totalidad se encontraba satisfecho, como ocurría en otros proyectos parecidos en pacientes con VIH[17]. Además, los pacientes reflejan su predisposición a que este servicio se mantenga en un futuro fuera de la situación de la pandemia. En la evaluación sobre el interés de la introducción de las nuevas tecnologías en la atención farmacéutica, con la asistencia telemática del farmacéutico (telefarmacia), 3 de cada 4 pacientes respondieron de forma afirmativa, posicionando al farmacéutico hospitalario como un profesional fundamental en su cuidado, aportando información sobre el medicamento, efectos adversos, e interacciones que puedan detectarse[18-20]. Este papel se ha definido tanto en el Marco Estratégico de Telefarmacia del Proyecto Mapex[21] de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria como en el último posicionamiento institucional de la SEFH[22].

Por todo lo anterior, el estudio muestra que la entrega a domicilio de medicación hospitalaria resultaría beneficiosa para los pacientes y profesionales, disminuye las consultas presenciales, evitando así la transmisión del virus[23,24] y facilitando al paciente el acceso a la medicación[25]. Sin embargo, no está exento de limitaciones, ya que supondría un coste económico importante, que aún no se ha valorado al haberse realizado de forma gratuita y altruista durante el periodo de pandemia. Habría que plantearse la estratificación en el sistema de entrega y rutas diferenciadas y agrupadas para disminuir los costes, en caso de que este servicio pudiese continuar y no fuese gratuito como lo ha sido durante el periodo de pandemia COVID-19. Asimismo, hemos aprendido que en un hospital de tercer nivel con amplia cartera de servicios la dispersión geográfica de los pacientes es muy grande, por lo que el beneficio que se obtiene de evitar desplazamientos al hospital se multiplica.

Cuando se promueve una nueva actividad en los SFH, es indispensable medir los resultados obtenidos para la mejora de los procesos.

Uno de los puntos a valorar en futuros estudios sería conocer si este servicio de entrega de medicación a domicilio puede influir en aumentar el cumplimiento terapéutico de los pacientes en un estado de alarma.

CONCLUSIÓN

Durante la pandemia, se ha objetivado la necesidad de disminuir las consultas hospitalarias presenciales. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria se deben adaptar y buscar alternativas que eviten visitas de los pacientes al hospital. El sistema de entrega de medicación a domicilio, unido a la consulta telemática, se propone como futuro modelo complementario a la atención farmacéutica presencial en las Unidades de Pacientes Externos de los Servicios de Farmacia.

Agradecimientos: A las empresas Hyundai®, Acciona®, Farmavenix® y a los voluntarios de Protección Civil, por su gran labor y esfuerzo, realizado de forma altruista durante esta pandemia, para llevar a cabo la entrega de medicación al domicilio de los pacientes.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. BOE núm. 67, de 14/03/2020.
2. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. BOE núm. 85, de 27/03/2020.
3. Orden 344/2020, de 10 de marzo, de la Consejería de Sanidad, por la que se adoptan medidas preventivas de salud pública en la Comunidad de Madrid como consecuencia de la situación y evolución del coronavirus (COVID-19). BOCM núm. 60, de 11/03/2020.
4. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy Services: Present Status and Future Perspectives: A Review. Medicina (Kaunas). 2019;55(7):327. Published 2019 Jul 1. doi:10.3390/medicina55070327.
5. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges [published correction appears in Integr Pharm Res Pract. 2016 Nov 10;5:83]. Integr Pharm Res Pract. 2016;5:75-82. Published 2016 Oct 26. doi:10.2147/IPRP.S101685.
6. Banco de Datos Territorial [Base de datos en Internet]. Instituto de Estadítica [citado 26 mayo 2020]. Disponible en: https://www.madrid.org/bdt/Inicio.icm.
7. Grossman CI, Stangl AL. Editorial: Global action to reduce HIV stigma and discrimination. J Int AIDS Soc. 2013;16(3 Suppl 2):18881. Published 2013 Nov 13. doi:10.7448/IAS.16.3.18881.
8. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Antivalle M, Salaffi F, Atzeni F, Maconi G, et al. How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion [published online ahead of print, 2020 May 5]. Autoimmun Rev. 2020;102574. doi:10.1016/j.autrev.2020.102574.
9. Brownstone ND, Thibodeaux QG, Reddy VD, Bridget AM, Stephanie YC, Tina B, et al. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Biologic Therapy in Psoriasis: Infection Risk and Patient Counseling in Uncertain Times. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(3):339-349. Published 2020 Apr 16. doi:10.1007/s13555-020-00377-9.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 May 18]. Lancet Respir Med. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
11. Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, et al. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. Pulm Circ. 2020;10(2):2045894020920153. Published 2020 Apr 29. doi:10.1177/2045894020920153.
12. Djebbari F, Stoner N, Lavender VT. A systematic review of non-standard dosing of oral anticancer therapies. BMC Cancer. 2018;18(1):1154. Published 2018 Nov 22. doi:10.1186/s12885-018-5066-2.
13. San José B, Gil MA, Ros G, Iglesias AM, De Miguel M. Evaluación de la atención farmacéutica y del envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica: proyecto TICAFAN. Rev OFIL ILAPHAR 2020,30;2:109-114.
14. Decreto 51/2010, de 29 de julio, del Consejo de Gobierno, por el que se regula el ejercicio de la libertad de elección de médico de familia, pediatra y enfermero en Atención Primaria, y de hospital y médico en Atención Especializada en el Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid. BOCM núm. 189, de 09/08/2010.
15. Ley 6/2009, de 16 de noviembre, de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad de Madrid. BOE núm. 37, de 11/02/2010.
16. Servicio Madrileño de Salud. Hospital Universitario La Paz. Memoria 2018 [Internet]. Conserjería de Sanidad. 2019. [citado 25 mayo 2020]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/memo/hosp-memoria-2018_hla_paz_ok.pdf.
17. Margusino L, Cid P, Castro A, Mena Á, Rodríguez I, Pernas B, et al. Teleconsultation for the Pharmaceutical Care of HIV Outpatients in Receipt of Home Antiretrovirals Delivery: Clinical, Economic, and Patient-Perceived Quality Analysis. Telemed J E Health. Published Online First: 23 Jul 2018.
18. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2017;74:e236-41. doi:10.2146/ajhp170039.
19. Shawn R. Telepharmacy Advantages and Disadvantages. [Internet] Ezinearticles.2010. [citado 26 Mayo 2020] Disponible en: http://ezinearticles.com/?Advantages-and-Disadvantages-of-Tele-Pharmacy&id=4651775.
20. Schneider PJ. Evaluating the impact of telepharmacy. Am J Health Syst. Pharm. 2013;70:2130-2135. doi:10.2146/ajhp130138.
21. Sefh.es [Internet] Proyecto Mapex: Marco Estratégico de Telefarmacia. 2020. [citado 29 Mayo 2020] Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion.
22. Sefh.es [Internet] Documento de posicionamiento de la sociedad española de farmacia hospitalaria sobre la telefarmacia. 2020. [citado 29 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf.
23. Mahmood S, Hasan K, Colder Carras M, Labrique A. Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health. JMIR Public Health Surveill. 2020;6(2):e18980. Published 2020 Apr 16. doi:10.2196/18980.
24. Ebrahim SH, Memish ZA. COVID-19 - the role of mass gatherings. Travel Med Infect Dis. 2020;34:101617. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101617.
25. Megías JE, Monte E, Martín M, Cuellar MJ, Tarazona MV, Pérez P, et al. Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia. J Clin Pharm Ther. 2018;43:822-8. doi:10.1111/jcpt.12718.

HOSPITAL LOGISTICS

Descubra cómo más de 300 hospitales han incrementado su eficiencia a través de nuestros proyectos de automatización

Si está pensando en mejorar la eficiencia en la cadena de suministros, **Grifols ofrece soluciones de logística hospitalaria** que aportan información veraz y en tiempo real para la **toma de decisiones.**

La **calidad de nuestros productos**, nuestra **fiabilidad** y una **larga experiencia** en el sector hospitalario nos ayudan a **alcanzar mayores cotas** de **eficiencia** para nuestros clientes.

Para más información, contacta con nuestro equipo de expertos.

HR/HLP/0118/0004

GRIFOLS

Grifols International, S.A.
Email: hospital-logistics.latam@grifols.com
http://hospital-logistics.grifols.com

Abordaje nutricional en pacientes críticos diagnosticados de neumonía por COVID-19

Rubio Alonso L, Montero Hernández M, Pérez Pons JC, Belló Crespo M, Soler Company E
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 21/05/2020 - Fecha de aceptación: 01/06/2020

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las actuaciones nutricionales en pacientes con diagnóstico de neumonía COVID-19 en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su ajuste a las guías de las sociedades Europea y Americana de Nutrición Clínica.

Metodología: Estudio retrospectivo observacional de 2 meses de duración en pacientes con diagnóstico de neumonía COVID-19 con ingreso en UCI. Se utilizaron los programas ICCA®, OrionClinic® y Kabisoft® para obtener las variables de los pacientes.

Resultados: Ingresaron 27 pacientes, de los cuales 20 precisaron soporte nutricional. Un 65% eran hombres y la media de edad fue 62±13,2 años. Los requerimientos energéticos teóricos fueron entre 1.535-1.800 Kcal/día. Permanecieron 2,5±4,5 días en planta previo a su estancia en UCI, que fue de 17±6,9 días. Al término del estudio, el 15% de pacientes fueron alta, el 35% seguían hospitalizados y el 50% fueron éxitus. La variación de los datos analíticos al ingreso y alta fue: proteínas +1,3 g/dl, albúmina +1,2 g/dl, linfocitos +0,5*10³/mm³, PCR -114,5 mg/l y triglicéridos +19,4 mg/dl. Un 10% recibieron remdesivir y un 30% tocilizumab como tratamientos de segunda línea. Todos fueron intubados y tratados con propofol; el 75% requirió posición decúbito prono. Todos los pacientes requirieron nutrición enteral, siendo la fórmula hiperproteica-hipercalórica con fibra la más utilizada. Un 70% necesitó nutrición parenteral total, utilizándose formulaciones hiperproteicas-hipocalóricas de forma prioritaria y suplementadas con vitaminas y oligoelementos.

Conclusión: Dentro del complicado manejo de este tipo de pacientes, las intervenciones nutricionales han sido necesarias en un 75% de ellos y la adherencia a las guías actuales se ha dado en todos los casos, con resultados favorables.

Palabras clave: **COVID-19, enfermedad crítica, soporte nutricional.**

Nutritional approach in critical patients diagnosed with pneumonia by COVID-19

SUMMARY

Purpose: Evaluate nutritional performance in patients with COVID-19 pneumonia admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Adjustment done following the guidelines of the European and American societies for Clinical Nutrition.

Methodology: Retrospective observational during 2 months study of some patients with pneumonia by COVID-19 in ICU. Informatic programs ICCA®, OrionClinic® and Kabisoft® were used to obtain variables of patients.

Results: 27 patients were admitted in ICU, while 20 of them required nutritional support. There were 65% of men with average age about 62±13.2. Their theoretical nutritional requirements were between 1,535-1,800 kcal/day. They stayed 2.5±4.5 days in the hospital before their ICU admission. They were 17±6.9 days on average in ICU. At the end of this study, 15% of patients were discharged, 35% were hospitalized, and 50% were dead. The variation of the analytical data at admission and discharge was: proteins +1.3 g/dl, albumin +1.2 g/dl, lymphocytes +0.5*10³/mm³, PCR -114.5 mg/l and triglycerides +19.4 mg/dl. 10% took remdesivir and 30% tocilizumab. All of them were intubated and treated with propofol and 75% required prone position. All of patients required enteral nutrition being the hyperprotein-hypercaloric with fiber formula the most used. 70% required central total parenteral nutrition being mostly hyperprotein-hypocaloric and supplemented with vitamins and trace elements.

Conclusion: Within the complicated management of this type of patients, nutritional interventions have been necessary in 75% of them and adherence to current guidelines has occurred in all cases, with favorable results.

Key words: **COVID-19, nutritional support, critically ill patients.**

Lucía Rubio Alonso ◆ Hospital Arnau de Vilanova (Servicio de Farmacia) ◆ C/San Clemente, 12 ◆ 46015 Valencia (España)
lurua.2891@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan comunicó, a finales de diciembre de 2019, 27 casos de neumonía de etiología desconocida, siendo 7 casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron que esos casos se asociaban a un nuevo virus de la familia *Coronaviridae* (SARS-CoV-2 o COVID-19). Los casos de neumonía por este virus cada vez eran más numerosos y se fueron extendiendo por diferentes países. Por este motivo, y frente a una situación de emergencia sanitaria, el 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial[1].

Con fecha de 28 de abril de 2020 se notificaron en España 210.773 casos confirmados con el test diagnóstico por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), 23.822 (11,3%) fallecidos y 102.548 (48,6%) curados. Los casos que precisaron ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) fueron 10.364 (4,9%), siendo 659 en la Comunidad Valenciana; cuarta Comunidad Autónoma con mayor número de ingresos en UCI, por detrás de Madrid, Cataluña y Andalucía[2]. En nuestra Área Sanitaria (311.000 habitantes) ingresaron 27 pacientes en UCI[3].

En el paciente crítico, aspectos multifactoriales son clave para su abordaje nutricional y sabemos que estancias prolongadas en la UCI se asocian con una mayor morbi-mortalidad[4]; siendo nuestro objetivo principal evitar la desnutrición y la reducción de masa y funcionalidad del músculo esquelético. Esto puede ocasionar pérdida en la calidad de vida de los pacientes, incluso durante tiempo después de su estancia en las UCI[5]. El manejo integral de estos pacientes es imprescindible para conseguir su recuperación.

Para unificar criterios de actuación a este nivel, las sociedades Europea (ESPEN)[6] y Americana (ASPEN)[7] de Nutrición Clínica han elaborado guías de manejo nutricional en pacientes con neumonía por COVID-19. Los principios clave que han desarrollado son:

Inicio del soporte nutricional

Se recomienda iniciar nutrición enteral (NE) en las primeras 24-48 horas de ingreso en UCI. La nutrición parenteral (NP) será una alternativa cuando el paciente no tolere NE o ésta sea insuficiente para alcanzar los requerimientos calóricos específicos en cada paciente.

Vía y método de administración

La primera opción para administrar la NE es por sonda nasogástrica (SNG). En caso de intolerancia, se empleará la vía postpilórica. Se prefiere la administración en infusión continua a la administración en bolus.

Fórmulas de NE, dosis y progresión hasta alcanzar objetivos

Iniciar NE hiperproteica-hipercalórica con fibra a dosis bajas (tróficas) e ir progresando hasta alcanzar dosis completas durante la primera semana (objetivo mínimo de 20 kcal/kg/día). En pacientes con intolerancia gastrointestinal, se debe suspender la NE y considerar el uso de NP; tras la inefectividad de procinéticos.

Situación del paciente y tratamiento concomitante

Si el paciente presenta hipoxemia mantenida y es necesario colocarlo en posición de decúbito prono, no hay contraindicación en la administración de NE. Además, en estos pacientes suelen ser necesarias técnicas de ventilación mecánica y sedación. Uno de los fármacos que se utilizan para ello es el propofol, cuyo contenido en lípidos debe considerarse a la hora de instaurar el soporte nutricional (SN).

A parte de las recomendaciones anteriormente descritas, hay que tener presente el protocolo de tratamiento farmacológico desarrollado a nivel nacional y local para la neumonía por COVID-19. La base del tratamiento para la infección vírica fue hidroxicloroquina[8] asociada a ritonavir/lopinavir[9]. Como segunda línea de tratamiento en pacientes con criterios de neumonía grave se utilizaron fármacos dirigidos en cada una de las fases de la enfermedad, que pueden influir en las decisiones a tomar durante el abordaje nutricional. Dos de los fármacos utilizados son interferón-β (IF-β1b)[10] y tocilizumab[11]. Estos pueden ocasionar como reacción adversa trastornos del metabolismo y de la nutrición[12,13]. Otro fármaco es remdesivir, actualmente en ensayo clínico y con escasos resultados publicados, por lo que sería conveniente evaluar sus efectos a nivel metabólico[14].

Es clave analizar parámetros analíticos que se alteran en casos de infección, pudiendo influir en las actuaciones nutricionales. Uno de ellos es la proteína C reactiva (PCR) que se eleva de forma rápida durante el proceso inflamatorio asociado a diversas situaciones clínicas y que tiene un valor pronóstico clave en pacientes críticos[15]. Otro de los parámetros son los niveles de linfocitos, que disminuyen en procesos infecciosos y son un indicativo de gravedad de la neumonía por COVID-19[16]. Además son un marcador de estado nutricional, junto con niveles de proteínas y albúmina, formando parte de varias herramientas de cribado y seguimiento nutricional (CONUT)[17].

El objetivo principal de este trabajo es evaluar las actuaciones a nivel nutricional llevadas a cabo en los pacientes ingresados en la UCI de nuestra Área de Salud con diagnóstico de neumonía por COVID-19 y determinar la adherencia a las recomendaciones específicas de las guías clínicas de las sociedades Europea (ESPEN) y Americana (ASPEN) de Nutrición Clínica publicadas en 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional llevado a cabo desde el 01 de marzo al 30 de abril de 2020 en nuestro Departamento de Salud.

Los programas informáticos utilizados para obtener los datos de pacientes fueron IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA®), Kabisoft® y OrionClinic®.

Las variables fueron:

- Criterios poblacionales: edad, género, peso y talla. A partir del peso y talla registrados se calcularon los requerimientos energéticos totales con la ecuación de Harris-Benedict; utilizando el factor de estrés de paciente crítico.
- Criterios de estancia hospitalaria: días desde el ingreso en el hospital hasta el ingreso en UCI, días de estancia en UCI, pacientes que continúan ingresados en UCI, los dados de alta, y los éxitus, al término del estudio.
- Criterios analíticos relacionados con el SN e infección por COVID-19 al ingreso y al alta/éxitus: proteínas totales, albúmina, linfocitos, PCR y triglicéridos (TG).
- Criterios farmacológicos: tratamientos que pueden influir en el estado nutricional (IF-β1b, remdesivir y tocilizumab).
- Criterios de gravedad: pacientes intubados, en posición decúbito prono y/o tratados con propofol y las kcal que aporta.

- Criterios de soporte nutrición enteral (NE): días de administración, características de la composición, uso de procinéticos y vía de administración de NE.

- Criterios de soporte nutricional parenteral (NP): días de administración, volumen de la nutrición y características de su composición (aportes calórico-proteicos y de macro/micronutrientes).

RESULTADOS

27 pacientes fueron ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía COVID-19. De ellos 20 recibieron soporte nutricional, siendo seleccionados para el estudio.

La media de edad de los pacientes fue de 62 años (R: 23-79, DE: ±13,2), siendo 5 de ellos menores de 60 años. Un 65% eran hombres. En cuanto al peso y talla se obtuvo una media de 82 kg (R: 50-100, DE: ±17,1), 180 cm (R: 160-180, DE: ±7,8) y un IMC de 20,5 kg/m^2 (R: 22-37,1 DE: ±16,8). Los requerimientos energéticos calculados para los pacientes menores de 60 años fueron 1.800 kcal/día y 1.535 kcal/día para los mayores de 60 años.

Se obtuvo una media de 2,5 días (R: 0-19, DE: ±4,5) de hospitalización en planta previo al ingreso en UCI y una estancia en UCI de 17 días (R: 3-26, DE: ±6,9). Al término del estudio, el 15% de los pacientes fueron alta hospitalaria, el 35% permanecen ingresados en sala de hospitalización y el 50% fueron éxitus.

En cuanto a los criterios analíticos se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 1.

Los tratamientos en segunda línea dirigidos para la infección por COVID-19 susceptibles de influir en el estado nutricional utilizados son: IF-β1b en el 40% de nuestros pacientes (pauta de 250 mcg/48 horas), remdesivir en el 10% (pauta de 200 mg/día el primer día seguido de 100 mg/día durante 9 días) y tocilizumab en un 30% (pautas de 400 mg dosis única u 800 mg seguidos de 400 mg a las 48 horas). En los pacientes tratados con remdesivir se produjo un aumento de TG de 120 mg/dl desde el ingreso en el hospital hasta el alta/éxitus y en los que recibieron tocilizumamb de 154,5 mg/dl. Con el resto de tratamientos, el aumento de TG fue de 35 mg/dl.

Todos los pacientes fueron intubados durante su ingreso en UCI, para iniciar terapia de ventilación mecánica. El 75% de ellos requirió posición de decúbito prono debido a situaciones de hipoxemia mantenida.

El 100% de pacientes recibieron tratamiento con propofol en infusión continua como parte del tratamiento de sedación, con un aporte medio de 152 kcal/día (R: 43-290, DE: ±83,4).

Un 70% de pacientes precisaron NE + NP y un 30% exclusivamente NE.

El soporte con NE, se administró a todos los pacientes durante una media de 13 días (R: 4-30, DE: ±6,4) por SNG, en infusión continua. En el 45% fue necesario el tratamiento con procinéticos para una mejor tolerancia de la nutrición.

La composición de las fórmulas que se emplearon fueron: en un 5% normocalórica-hiperproteica, en otro 5% normocalórica-normoproteica, en un 15% inmunonutrición hipercalórica (ácidos grasos ω-3) y en un 75% hipercalórica-hiperproteica; siendo un 89% de estas fórmulas con fibra. Se observó una buena adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas ESPEN y ASPEN descritas.

La NE aportó 1.045 kcal/día de media (R: 240-2270, DE: ±269,3), siguiendo directrices de las guías clínicas. En los pacientes con NP complementaria a la NE, esta última suponía un aporte medio de 933 kcal/día; mientras que la NE exclusiva supuso un aporte de 1.400 kcal/día.

El soporte con NP, se administró durante 7 días de media (R: 2-18, DE: ±4,1) por vía central en todos los pacientes, con aportes de 1.195 kcal/día (R: 750-1800, DE: ±361,6) y un volumen de 1.340 ml (R: 550-1900, DE: ±404,3).

En un 64% de los pacientes se inició NP por intolerancia a la NE. En este escenario, la NP exclusiva aportaba 1.500 kcal/día. En un 36% de los casos se inició NP complementaria aportando 814 kcal/día de media.

En todos los pacientes se administraron NP con una composición hiperproteica-hipocalórica con las siguientes cantidades de macronutrientes medios/día: 11,8 g de nitrógeno (73,8 g de proteínas), 135 g de glucosa y 45,5 g de lípidos. Todas las nutriciones se suplementaron con polivitaminas y oligoelementos. Estas características están en concordancia con las recomendaciones de las guías ESPEN y ASPEN descritas.

DISCUSIÓN

En nuestro Departamento de Salud el 14% de pacientes ingresados con neumonía por COVID-19 requirieron su ingreso en UCI; un porcentaje menor a la media de España en pacientes entre 60-69 años a fecha de 30 de abril, que era del 32,1%[2].

Con respecto a los resultados analíticos, ya conocemos que la linfopenia y el aumento de la PCR están estrechamente relacionados con la severidad de la infección por *Coronavirus*[16]. Esta característica se confirma en nuestra serie de pacientes, produciéndose una mejoría de la linfopenia y un descenso de los niveles de PCR, durante el proceso de resolución de la enfermedad.

Todos los pacientes fueron tratados con hidroxicloroquina (400 mg/12 horas día 1 seguidos de 200 mg/12 horas) y ritonavir/lopinavir (200 mg/12 horas). Aunque conocemos el efecto anorexígeno de la hidroxicloroquina y movilizador de grasas de ritonavir/lopinavir, no fue posible valorar diferencias que afectaran al estado nutricional de nuestra serie de pacientes.

Tabla 1. Valores analíticos medios en pacientes con neumonía por COVID-19 al ingreso, alta y éxitus en UCI

Media ± DE	Rango referencia	Ingreso n=20	Alta n=10	Éxitus n=10
Proteínas (g/dl)	6,4-8,3	4,4±0,6	5,55±0,3	5,1±0,4
Albúmina (g/dl)	3,5-5,2	2,8±1,9	4,1±1,9	2,2±0,3
Linfocitos *10^3/mm^3	1,0-4,0	1,2±1,2	1,7±1	1,2±2,2
PCR (mg/l)	0,0-5,0	121±84,7	6,5±5,6	130±127,7
Triglicéridos (mg/dl)	0-199	186,6±123,7	206±120	266±156,7

Atendiendo a la evolución clínica, a 8 pacientes se les administró IF-β1b pero no se apreciaron variaciones en los criterios analíticos seleccionados en este estudio. En los pacientes tratados con remdesivir, se ha detectado aumento en los niveles de triglicéridos. Los datos actuales de seguridad de este fármaco destacan hipotensión infusional y alteraciones gastrointestinales como efectos adversos más característicos; pero no hacen referencia a ningún tipo de alteraciones metabólicas[18]. Puesto que es un fármaco en fase de investigación clínica, son necesarios estudios más amplios para asociar el aumento de triglicéridos al tratamiento con remdesivir. En los casos tratados con tocilizumab también se han incrementado los niveles de triglicéridos durante el ingreso en UCI. Este es uno de los efectos adversos a nivel metabólico del fármaco, asociado a su mecanismo de acción inhibitorio de la interleuquina-6[19].

Antes de iniciar SN hay que considerar que los pacientes críticos requieran pronación si presentan hipoxemia mantenida. Esto no supone ninguna contraindicación para el inicio de la NE, tal como se refleja en las guías clínicas, pero podría ocasionar una peor tolerancia. La pronación en nuestros pacientes coincide generalmente con una disminución de los aportes de NE e inicio de NP. Además, se deben tener en cuenta las calorías no nutricionales aportadas por la medicación empleada en pacientes críticos. El propofol es una fuente de aporte de este tipo de calorías, debido a la presencia de lípidos en su formulación[20]. Por este motivo, se calcularon las kcal aportadas por el propofol en nuestra serie de pacientes con seguimiento de los niveles de TG a posteriori.

En cuanto al SN, uno de los puntos clave en las guías ASPEN y ESPEN es su inicio durante el primer/segundo día de ingreso en UCI. En consonancia, se introdujo la NE de forma precoz en el manejo de estos pacientes y la NP se inició en aquellos que presentaron intolerancia a la NE o para conseguir requerimientos óptimos.

La indicación de incrementar los aportes de proteínas (1,3 g/kg/día) como una prioridad en el SN en casos de neumonía por COVID-19[21], se ha visto reflejada en nuestra serie de pacientes al administrarse nutriciones enterales y parenterales con una composición hiperproteica. Sin embargo, no se alcanzan los aportes recomendados de proteínas/kg/día, produciéndose en las analíticas un aumento de los niveles de proteínas totales tras el ingreso en la UCI, pero sin superar el límite inferior del rango de referencia.

La evidencia disponible indica que los aportes de energía deberían ser mayores que en pacientes no críticos. Para evitar casos de sobrealimentación o de desnutrición se recomiendan entre 20-30 kcal/kg/día[21]. En nuestra serie de pacientes se alcanzaron los requerimientos mínimos recomendados por las guías clínicas con la administración de nutrición mixta (NE+NP). Sin embargo esto no se consiguió en aquellos que se empleó NE o NP de forma exclusiva, debido a dos limitaciones: la intolerancia que ocasiona la NE cuando se administra a volúmenes elevados y la formulación de la NP con volúmenes reducidos para conseguir un balance neutro de fluidos, necesario en este tipo de pacientes.

Las directrices específicas sobre NE de las guías ESPEN y ASPEN indican como primera opción, considerar la administración por SNG en infusión continua para reducir la exposición del personal sanitario; y seleccionar fórmulas con fibra para una mejor tolerancia gastrointestinal. La pauta recomendada de administración se llevó a cabo en todos nuestros pacientes, al no presentar contraindicaciones; y la recomendación de emplear fórmulas con fibra se siguió en la mayoría de los casos.

Las recomendaciones concretas para la NP están enfocadas a la suplementación con polivitaminas y oligoelementos, ya que en los pacientes con neumonía por COVID-19 esto se ha relacionado con mejores resultados en el proceso infeccioso y mejor respuesta inmunológica[22].

Tomando como referencia la evidencia disponible, hay que tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio. La principal es la de ser un estudio retrospectivo de un número reducido de pacientes. Creímos conveniente realizarlo, con el fin de contribuir a la obtención de resultados a todos los niveles de tratamiento de la enfermedad y establecer así recomendaciones específicas. Como esta patología está causada por un virus de etiología desconocida hasta ahora, ha sido necesario realizar actuaciones similares a las establecidas en enfermedades causadas por virus de la misma familia, como el SARS o el MERS. También consideramos clave tener la posibilidad de realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, para detectar posibles complicaciones y secuelas a nivel nutricional, entre otras.

CONCLUSIÓN

Atendiendo a los resultados obtenidos en el presente estudio parece confirmarse que la utilización de NE precoz de alta densidad calórico-proteica y la suplementación con NP para alcanzar objetivos energético-proteicos estimados es una opción efectiva.

Es altamente probable que en la mayoría de pacientes críticos con COVID-19 (>70%) requieran soporte nutricional, siendo este una parte del proceso integral del tratamiento de la enfermedad.

Las actuaciones nutricionales realizadas en la práctica coinciden con las guías específicas de ESPEN y ASPEN debiendo adaptarse a cada hospital la traslación de la experiencia.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización 17 de Abril 2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.aemps.gob.es/.
2. Actualización nº 89. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). 28.04.2020. Situación en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_89_COVID-19.pdf.
3. Ámbito de actuación - Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Llíria [Internet]. [cited 2020 May 12]. Available from: http://arnau.san.gva.es/ambito-de-actuacion2.
4. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). J Parenter Enter Nutr. 2016 Feb 1;40(2):159-211.
5. Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: Practical guidance for the icu, post-icu, and long-term convalescence phases. Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2019. Vol 23.
6. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. 2020 [cited 2020 May 11]. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022.

7. Martindale R, Mcclave Md -Professor SA. Nutrition Therapy in the Patient with COVID-19 Disease Requiring ICU Care [Internet]. [cited 2020 May 18]. Available from: https://www.coronavirus.gov.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9.
9. Kunz KM. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 5 [cited 2020 May 20];382(21):e68. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2008043.
10. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet [Internet]. 2020 May 10 [cited 2020 May 21]. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310424.
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2020 May 19 [cited 2020 May 21];117(20):10970-5. Available from: http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.2005615117.
12. Ficha técnica Betaferón 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable. Agencia Europea del Medicamento (EMA) 2020.
13. Ficha técnica Roactemra 20mg/ml, concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08492003/FT_08492003.html.
14. Fact Sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734) [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: www.clinicaltrials.gov.
15. Urquizo Ayala G, Arteaga Coarite R, Patricia Chacón Yucra D. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. Rev. Méd. La Paz vol.25 no.2 La Paz 2019. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582019000200013&script=sci_arttext.
16. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocyte for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. Clin Exp Immunol [Internet]. 2020 May 4 [cited 2020 May 11]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32365221.
17. Ulíbarri JI, González-Madroño A, de Villar GP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. Nutr Hosp [Internet]. 2005 [cited 2020 May 12];20(1):38-45. Available from: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309225534003.
18. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016.
19. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2020 May 11];20(18):4633. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4633.
20. Bousie E, van Blokland D, Lammers HJW, van Zanten ARH. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. Eur J Clin Nutr [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 May 11];70(12):1443-50. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623980.
21. Romano L, Bilotta F, Dauri M, Macheda S, Pujia A, De Santis GL, et al. Short Report - Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19. Eur Rev Med Pharmacol Sci. [Internet]. 2020 [cited 2020 May 11];24(7):4035-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329880.
22. Harbige Laurence, Calder Philip, Marcos Ascensión, Dardenne Mireille, Perdigón Gabriela, Pérez-Cano Francisco, Savino Wilson, Slobodianik Nora, Solano Liseti VR. ISIN Position Statement on Nutrition, Immunity and COVID-19.

Los Comités de Ética Asistencial y los Comités de Ética de la Investigación en España: organización, regulación y funciones

González-Bermejo D, Solano MD, Polache J, Mulet A, Barreda D, Soler-Company E
Grupo ETHOS de Bioética y Ética Clínica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (España)

Fecha de recepción: 02/12/2019 - Fecha de aceptación: 07/12/2019

RESUMEN

En las últimas décadas hemos asistido a una evolución en la medicina que obliga a una reflexión ética más cuidadosa y a una organización e institucionalización de los procesos de toma de decisiones que puedan resultar controvertidos. Los Comités de Ética Asistencial se constituyen para analizar y asesorar en la resolución de los conflictos éticos que se producen durante la práctica clínica asistencial y garantizar que los pacientes estén informados y puedan tomar las decisiones referentes a su salud, de acuerdo con su libre y propia voluntad. El objetivo de los Comités de Ética de la Investigación es la protección y el respeto de las personas participantes en estudios de investigación. En ambos casos, juegan un papel importante en la protección de los derechos, la equidad y la dignidad de la personas. Un marco normativo adecuado permite dar respuesta a los nuevos retos científicos y garantiza la protección de los ciudadanos en el ámbito de la salud. Sin embargo, la extensa red de comités locales, autonómicos y estatales en España, puede comprometer la eficiencia en la gestión administrativa de los procedimientos de evaluación y en la resolución de conflictos y dar lugar a duplicidades o incoherencias en los mismos. En este artículo se realiza una revisión y descripción de los diferentes comités de ética asistencial y de la investigación en España y se analizan aspectos relevantes en relación a su organización, regulación y ámbito de actuación.

Palabras clave: **Bioética, Comité de Ética, Comité de Ética Clínica, Comité de Ética Asistencial, Comité de Ética de la Investigación.**

Healthcare Ethics Committees and Institutional Review Boards in Spain: organization, regulation and functions

SUMMARY

Recent decades have witnessed major advances in medical science that require a careful ethical reflection, organization and institutionalization of controversial decision-making processes. The Healthcare Ethics Committees (HECs) are independent interdisciplinary bodies to provide support in ethical dilemmas in healthcare settings, ensuring that patients are informed about their treatments and procedures and make their own decisions. The Institutional Review Boards (IRBs) are focus on the rights and welfare of the potential participants in the research. Nevertheless both HECs and IRBs play an important role in promoting respect and protection of dignity and human right in an attempt to achieve health equity and social justice. The regulation of HECs and IRBs provides an appropriate framework to address new scientific challenges in the field of health. Nevertheless the large number of local, regional and national HECs and IRBs in Spain might compromise the efficiency in the assessment procedures leading to duplication of reports and inconsistent opinions. In this article a review and description of the different HECs and IRBs in Spain is performed and relevant issues related to their organization, regulation and functions are also analyzed.

Key Words: **Bioethics, Ethics Committee, Clinical Ethics Committee, Hospital Ethics Committee, Institutional Review Board, Research Ethics Committee.**

Diana González-Bermejo ◆ dgonzalezb@aemps.es

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hemos asistido a una evolución y desarrollo en la Medicina que obligan a una reflexión ética más cuidadosa. Los avances científicos y tecnológicos, la aparición de nuevas enfermedades, la prolongación de la vida y el soporte vital, las intervenciones en la etapa inicial de la vida, la investigación sobre el genoma humano y las diferencias culturales y religiosas en la aceptación de intervenciones y terapias, requieren una organización e institucionalización de los procesos de toma de decisiones que puedan resultar controvertidos. La relación médico-paciente se está distanciando del tradicional modelo paternalista, situándose en un contexto en el que prevalece el respeto a la dignidad del paciente y la autonomía para decidir sobre su cuerpo y su propia vida. La necesidad de distribuir de forma equitativa los recursos sanitarios disponibles, debe conjugarse con la obligación del profesional sanitario de procurar el mayor bien del paciente, no solo según su juicio médico, sino también según su juicio económico-político. Por todos estos motivos, son necesarios órganos capaces de establecer criterios que ayuden en la toma de decisiones éticas de forma inseparable al correcto ejercicio de la práctica clínica. La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, aprobada por la Unesco, insta a los Estados a adoptar todas las disposiciones adecuadas, tanto de carácter legislativo, administrativo o de otra índole para instaurar medidas de protección de los derechos y la dignidad de las personas, entre las que destaca la creación de comités de ética independientes, multidisciplinares y pluralistas. Esta Declaración se suma a las Declaraciones Universales de la Unesco sobre el Genoma, los Derechos y los Datos Genéticos Humanos y se refleja en instrumentos jurídicos de fuerza vinculante, como el Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa, suscrito en Oviedo en 1997[1-4]. A continuación se realiza una revisión y descripción de los diferentes comités de ética asistencial y de la investigación que existen en España y se analizan aspectos relevantes en relación a su organización, regulación y ámbito de actuación. La tabla 1 resume las principales características diferenciales en relación a su regulación y funciones.

COMITÉS DE ÉTICA ASISTENCIAL

Los Comités de Ética Asistencial (CEA) se inician en Estados Unidos (EEUU) a mediados del siglo XX, como una comisión consultiva o interdisciplinar para analizar y asesorar en la resolución de los conflictos éticos que se producen durante la práctica clínica asistencial, mejorar dicha asistencia y garantizar que los pacientes estén informados y puedan tomar las decisiones referentes a su salud de acuerdo con su libre y propia voluntad. El primer comité con contenidos similares a los actuales CEA se estableció en 1960 en Seattle, con el fin de seleccionar a los pacientes que se iban a someter a la recién desarrollada técnica de la hemodiálisis. La propuesta de Pediatría de Karen Tell en 1975, el caso de Karen Quinlan de New Jersey en 1976 y los casos de "Baby Doe" de 1983 fueron también antecedentes del origen no solo de los comités destinados a resolver dilemas éticos en el ámbito asistencial, sino también de los Comités de Ética de la Investigación. Paulatinamente fueron incorporándose a los hospitales de EEUU y ya en 1992, de acuerdo con los criterios de la Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations, se exigía que las instituciones hospitalarias tuviesen establecidos mecanismos para la resolución de problemas éticos en la asistencia sanitaria[5]. En España, el primer comité se implantó en 1974 en el Hospital San Juan de Dios de Barcelona, con ocasión de la inauguración del Departamento de Obstetricia y Ginecología para resolver los casos conflictivos desde la perspectiva ética. Pero es la década de 1990 la de mayor impulso a su creación. Con la publicación de la Orden de 14 de diciembre de 1993 de acreditación de los CEA en Cataluña, la Circular 3/1995 de creación y acreditación de los CEA en el sistema INSALUD y el Decreto 143/1995 del Gobierno Vasco, se abre la vía al efecto. La creación de los CEA en un primer momento fue de carácter voluntario, pero en algunas normativas autonómicas ya es de obligado cumplimiento. Entre sus componentes, la mayoría deben ser médicos y enfermeras, un licenciado en derecho, una persona encargada de la asistencia religiosa en el centro, una persona ajena a la institución con formación en bioética, un miembro del Comité de Ética de la Investigación, profesionales sanitarios de otras especialidades y miembros de la Comisión de Calidad y del Servicio de Atención al Paciente. La participación de un miembro de la Junta Directiva es discutible. En algunas Comunidades Autónomas (CCAA), deben formar parte del CEA ya que de esta forma el apoyo institucional es mayor y se puede disponer de mayor información para temas que tengan incidencia en la gestión del hospital. Las CCAA que no permiten un representante de la Dirección del hospital lo justifican por la influencia que pueda realizar sobre los demás miembros, cuando se debatan temas referentes a distribución de recursos económicos u otros de similar envergadura como los planes de política sanitaria. Actualmente la mayoría de las CCAA han procedido a la creación de estos comités junto a su respectivo desarrollo reglamentario, no solo en los hospitales, sino también en algunos Servicios de Atención Primaria. La tabla 2 describe las funciones de los CEA. Su funcionamiento consiste en el análisis de casos con procedimiento de decisión de ética clínica descrito en la tabla 3, realización de protocolos con orientaciones institucionales sobre el diagnóstico, pronóstico, alternativas de tratamiento y problemas éticos identificados y formación de los profesionales de la institución en bioética. Si bien existen criterios definidos para la composición y competencia de los comités, se carece de una metodología compartida para evaluar la calidad de los diálogos bioéticos. Por esta razón los criterios de evaluación de la Joint Commisssion on Accreditation of Hospitals (JCAH) continúan siendo útiles, pero el funcionamiento solo puede inferirse de manera muy indirecta. Para ciertos autores, la función del comité debiera restringirse a la educación y formación de los profesionales en esta disciplina y las discusiones de los casos clínicos que presenten conflictos éticos graves deberían confiarse a pequeños comités nombrados *ad hoc*. En los últimos años, tanto los CEA de EEUU como de Europa han experimentado un cierto estancamiento por la falta de formación ética de sus miembros, lo que comporta el riesgo de deslizamiento hacia una mera relatividad y subjetividad ética y lo incapacita para su correcto funcionamiento[6-10].

COMITÉS DE BIOÉTICA AUTONÓMICOS

Con el fin de coordinar y acreditar a los CEA, evaluar los protocolos de actuación propuestos y fomentar la formación de bioética de los profesionales sanitarios, en algunas CCAA, la misma orden o decreto que regula a los CEA, establece los Comités de Bioética a nivel autonómico. Además tienen la función de asesorar y orientar a las Consejerías y organismos autonómicos. Entre los miembros se encuentra el Consejero y Viceconsejero en materia de salud y vocales designados por los mismos de reconocido prestigio profesional y científico en disciplinas que se consideren de interés. La falta de legislación estatal ha hecho que la reglamentación esté muy fragmentada en legislaciones regionales y que resulte muy complejo abordarlos como grupo. En algunas CCAA, la mayoría de los miembros pertenece al gobierno autonómico que pretende asesorar, lo que resulta inoperante y en ocasiones se carece de un discurso coordinado entre las CCAA con duplicidades o resoluciones contradictorias[11].

Tabla 1. Características diferenciales de los Comités de Ética que intervienen en el proceso asistencial y en la investigación con seres humanos en España

Comité de Ética	Normativa reguladora	Funciones
Comités de Ética Asistencial (CEA)	*Normativa autonómica específica*	• Asesorar en la resolución de los posibles conflictos éticos que se producen durante la práctica clínica asistencial
Comités de Bioética autonómicos	*Normativa autonómica específica*	• Asesorar, emitir informes, propuestas y recomendaciones a las Consejerías y organismos autonómicos en materia de bioética • Coordinar y acreditar a los CEA
Comité de Bioética de España	*Ley 14/2007 de Investigación Biomédica*	• Asesorar, emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos del ámbito estatal en materia de bioética • Colaboración con los Comités autonómicos • Elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica, que serán desarrollados por los *Comités de Ética de la Investigación (CEI)*
Comité de Ética de la Investigación (CEI)	*Ley 14/2007 de Investigación Biomédica* *Acreditación de los CEI: Normativa autonómica específica*	• Garantizar la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano
Comité Español de Ética de la Investigación	*Ley 14/2011 de la ciencia, la tecnología y la investigación*	• Emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con la ética profesional en la investigación científica y tecnológica, establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas, que incluirán la resolución de conflictos entre las actividades públicas y privadas y representar a España en foros y organismos supranacionales e internacionales
Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm)	*Real Decreto 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios* *Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos* *Acreditación de los CEIm: Normativa autonómica específica*	• Garantizar la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones con medicamentos y productos sanitarios
Comisión Ética de Instituciones Penitenciarias	*Reglamento penitenciario e Instrucción 11/2005* *(En Cataluña: normativa autonómica específica al tener transferidas todas las competencias en materia penitenciaria)*	• Garantizar la adecuación de los aspectos éticos y jurídicos, de las personas bajo tutela de la Administración Penitenciaria • Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de la investigación en el medio penitenciario

Tabla 2. Funciones de los Comité de Ética Asistencial

Son funciones de los CEA
• El proceso de la toma de decisión clínica que plantea conflictos éticos entre sus intervinientes
• Proponer protocolos de actuación en las situaciones en que surjan conflictos éticos de manera reiterada u ocasional
• Colaborar en la formación en bioética de los profesionales del ámbito de actuación y específicamente de los miembros del comité
No son funciones del CEA
• Consentimiento Informado: elaborar formularios, decidir intervenciones o redacciones del mismo. Aunque sí es función de los CEA colaborar en la normalización de los formularios
• Promover acciones jurídicas
• Proponer sanciones. Para ello ya existen las acciones jurídicas y/o deontológicas

Tabla 3. Análisis de casos con procedimiento de decisión de ética clínica

1) Análisis de historias clínicas por problemas (biológicos, sociales)
2) Análisis de datos clínicos biológicos. Discusión
3) Identificación de posibles problemas éticos: diferenciar, enumerar, definir todos los problemas éticos de las historias clínicas
4) Elección del problema: el que origina un conflicto de valores fundamental
5) Estudio de los cursos de acción posibles
6) Selección de la posibilidad óptima, la que salva más valores en conflicto
7) Decisión sobre el curso de acción a tomar
8) Análisis de los argumentos fuertes en contra de la decisión, así como las razones para la decisión (capacidad para defenderlo en público)

COMITÉ DE BIOÉTICA DE ESPAÑA

Para fomentar la colaboración de los organismos autonómicos, el Comité de Bioética de España, adscrito al Ministerio de Sanidad y previsto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) es la entidad que mejor parece encajar en esta categoría. Se crea además para asesorar a los poderes públicos en el ámbito estatal. Está constituido por miembros a propuesta de las CCAA y por la Administración General del Estado (AGE), estando representados cada uno de los distintos Ministerios y el Instituto de Salud Carlos III[12].

COMITÉ ESPAÑOL DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Con funciones similares al Comité de Bioética de España, la Ley 14/2011 de la ciencia, la tecnología y la investigación, incorpora un conjunto de medidas que persiguen situar a la legislación española en materia de ciencia y tecnología e innovación en la vanguardia internacional, entre las que destacan la incorporación de la dimensión ética profesional, plasmada en la creación de un comité que aplique los criterios y directrices internacionalmente aceptados. Está formado por 12 miembros, seis de los cuales son propuestos por la AGE y los otros seis por las CCAA. Entre sus funciones se incluye la resolución de conflictos entre las actividades públicas y privadas y representar a España en foros y organismos supranacionales e internacionales.

En España, tanto a nivel estatal como autonómico, existen otros comités asesores que también incluyen entre sus funciones cuestiones ético-sociales y jurídicas relativas a algunas actividades biomédicas, como el Consejo Asesor de Sanidad y Servicios Sociales o la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, aunque la dimensión de asesoramiento ético pasa inadvertida[13,14].

COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Mientras que la práctica clínica asistencial se orienta a la búsqueda del beneficio de la salud del paciente, la propia naturaleza de la investigación biomédica implica incertidumbre acerca de si un individuo se podrá o no beneficiar de su participación en la misma, dado que proporcionar algún tipo de beneficio al participante no constituye el objetivo principal de la investigación. Para evaluar estos riesgos, existen los Comités de Ética de la Investigación (CEI). Los CEI surgen de forma paralela en Reino Unido y EEUU a mediados de los años 60 como consecuencia de hacerse públicos algunos experimentos carentes de toda ética, realizados en personas de los campos de concentración nazis durante la segunda guerra mundial, que dieron lugar a los juicios de Nuremberg y también otros como los denunciados por Henry Beecher en el New England Journal of Medicine. En 1964 la Asociación Médica Mundial redactó la Declaración de Helsinki en la que se asumen los principios éticos del Código de Nuremberg y se establece que el proyecto de investigación *"debe enviarse para consideración, consejo y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida"*. En EEUU, la National Commission for the Protection of Human Subjetc of Biomedical and Behavioral Research, publica en 1978 el Informe Belmont para que los comités aseguren el cumplimiento de los principios básicos enunciados en el mismo: respeto por las personas, beneficencia y justicia (matizados en 1979 añadiendo un cuarto: no maleficencia). La necesidad de unificar criterios a nivel internacional, ha llevado a las autoridades correspondientes de la UE, EEUU y Japón, en el seno de las denominadas Conferencias Internacionales de Armonización y

a la Organización Mundial de la Salud, a redactar sendos documentos de recomendaciones o Normas de Buena Práctica Clínica, que definen los principios éticos y científicos comunes a la hora de diseñar, desarrollar e informar sobre experimentación con seres humanos. Una de las tareas fundamentales de los CEI, es comprobar que los ensayos cumplan con dichas recomendaciones y normas, considerando además lo dispuesto en el Convenio de Oviedo y su Protocolo Adicional acerca de la Investigación Biomédica[15-18]. En España desde la aparición de los primeros CEI, a finales de los años 70, la composición y funcionamiento ha ido evolucionando en un intento de concretar y armonizar sus funciones. Este proceso de regularización comenzó con el Real Decreto de 944/1978, en el que se contemplaba la creación de los primeros comités de ensayos clínicos y desde entonces, se han publicado diversos marcos normativos para dar respuestas a las exigencias marcadas por la normativa comunitaria, buscando la simplificación de procedimientos[19]. Por otra parte, la LIB definió en 2007 los CEI para garantizar en cada centro en que se investigue, la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. La LIB establece los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica y las funciones que serán desarrolladas por los mismos. Los CEI deberán ser debidamente acreditados por los órganos competentes de las CCAA o en el caso de centros dependientes de la AGE, por el órgano competente de la misma[12].

COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

En la actualidad, el Real Decreto 1090/2015 regula los Comités de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm), no solo circunscritos al ámbito de los ensayos clínicos y estudios observacionales con medicamentos, sino también a toda investigación realizada con productos sanitarios. El CEIm no es más que un CEI acreditado de acuerdo con los términos del Real Decreto 1090/2015 para emitir dictamen en una investigación con medicamentos o productos sanitarios. Con la creación de los CEIm desaparecen los antiguos Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) regulados por el ya derogado Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos con medicamentos[20-21]. El CEIm estará constituido por un mínimo de diez miembros, entre los que figurarán médicos, uno de los cuales será farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital o de atención primaria y un diplomado o graduado en enfermería. Si en el centro existe una comisión de investigación o un CEA, un miembro de cada uno de ellos deberá formar parte del CEIm. Al menos dos miembros deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, uno de los cuales deberá ser licenciado o graduado en derecho. Además, al menos uno de sus miembros debe tener formación acreditada en bioética. El Real Decreto 1090/2015 establece que los CEIm serán supervisados de igual forma que los CEI, de acuerdo con la normativa reguladora de estos últimos. Sin embargo, resulta paradójico ya que existen CCAA que no han llegado a desarrollar la LIB, por lo que la situación genera una gran disparidad en el funcionamiento de los CEI/CEIm[22]. En el desarrollo de la LIB se prevé la creación de una Autoridad Nacional de Comités de Ética de la Investigación que se encargue de los aspectos generales de coordinación y del registro de los comités. Sin embargo, dadas las peculiaridades de la investigación clínica con medicamentos y las necesidades impuestas en la normativa europea de ensayos clínicos, la coordinación y otros aspectos de supervisión, le corresponderá según el Real Decreto 1090/2015 a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que establecerá los criterios específicos comunes para la acreditación, la inspección y la renovación de la acreditación de los CEIm en coordinación con las CCAA[20]. Aunque existen recomendaciones y guías encaminadas a dotar de consistencia y coherencia en las evaluaciones éticas, metodológicas y legales de los CEI/CEIm, con frecuencia se presentan conclusiones divergentes frente a un mismo protocolo. La heterogeneidad en la composición, unos con mayor carga de metodólogos y otros con predominio de profesionales implicados en labores asistenciales, la variabilidad en la interpretación de las leyes o el sentido común de aquellos miembros más influyentes, juegan un papel fundamental en la opinión final. Otra cuestión en la que también puede influir la composición estructural, es la independencia de los comités. La mayoría están ubicados en instituciones hospitalarias, de atención primaria o clínicas especializadas, por lo que en función de su relación con los investigadores del centro y con el propio centro o la necesidad de realizar un determinado estudio en término de ahorro económico, pueden verse condicionados al emitir una opinión. Conflictos de orden intelectual, si se trata de una opinión publicada o mantenida públicamente generan servidumbres de tanta o mayor fuerza que los intereses económicos[19].

La evaluación por parte de un CEI/CEIm no exime del cumplimiento de otros requisitos regulatorios y específicos que se establezcan, tanto a nivel autonómico, como estatal o comunitario, para llevar a cabo una investigación clínica en España. Por ejemplo, en España existe una regulación específica para los estudios observacionales con medicamentos, que ha sido ampliamente desarrollada a nivel autonómico y algunas CCAA, como la Comunidad Valenciana amplía el desarrollo legislativo a los productos sanitarios. En estas CCAA es frecuente la constitución de comités autonómicos asesores en materia de evaluación y autorización de estudios observacionales con medicamentos e investigaciones con productos sanitarios. Estos comités están más orientados a la gestión y control del uso racional de los productos farmacéuticos y garantizar la correcta ejecución de la investigación clínica en el ámbito local y actúan de forma independiente a la evaluación y el dictamen emitido por el CEIm[23-25].

COMISIÓN ÉTICA DE INSTITUCIONES PENITENCIARIAS

Cabe destacar las comisiones éticas especializadas y adecuadas al ámbito penitenciario. Las personas bajo tutela de la Administración Penitenciaria están expuestas al riesgo de estigmatización, por lo que el tratamiento de los datos debe manejarse con extrema precaución. Las características de la atención sanitaria en el medio penitenciario, que debe conjugar el derecho a la salud de los internos con la vinculación que estos tienen con la Administración, precisa también un particular esmero a la hora de afrontar los aspectos que trascienden de los meramente asistenciales. Para asegurar que las necesarias cautelas no hurten a los internos y garantizar la libertad de decisión de los interesados, el respeto a la confidencialidad de datos médicos y que los internos no sean objeto de investigaciones médicas más que cuando obtengan un beneficio directo, con idénticas garantías que una persona en libertad, el Ministerio de Interior publica la Instrucción 11/2005 sobre trabajos, estudios e investigaciones en el medio penitenciario, que complementa al Reglamento Penitenciario, de ámbito estatal, a excepción de Cataluña, que dispone de una normativa específica al tener transferidas las competencias en materia penitenciaria[26,27].

CONCLUSIÓN

Los Comités de Ética Asistencial y de la Investigación juegan un papel importante en la tutela y protección de los derechos, la equidad y la dignidad de la personas. Un marco normativo adecuado permite dar respuesta a los nuevos retos científicos, al mismo tiempo que garantiza la protección de los derechos de las personas. La interdisciplinariedad fomenta el debate social y el trabajo en equipo, no solo entre expertos, sino también entre estos y las personas implicadas. Deberá dilucidarse la eficacia y la eficiencia de la extensa red de comités locales, autonómicos, estatales, comisiones asesoras y órganos consultivos que disponemos en nuestro país y la introducción de mejoras que minimicen la heterogeneidad de opiniones y agilice la gestión administrativa de la investigación biomédica, sin perjudicar los derechos de los participantes.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. UNESCO. Declaración Universal sobre Bioética y derechos Humanos. [Internet]. 19 de octubre 2005 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://portal.unesco.org.
2. UNESCO. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. [Internet]. 11 de noviembre de 1997 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://portal.unesco.org.
3. UNESCO. Declaración Universal sobre los datos Genéticos Humanos. [Internet]. 16 de octubre de 2003 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.
4. Boletín Oficial del Estado. Instrumento de ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Bilogía y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina) hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm 251 de 20/10/199.
5. Echemendía Tocabens B. La regulación ética de las investigaciones biomédicas y los comités de ética de la investigación. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2014;52(1):120-42.
6. Gracia D. Procedimientos en ética clínica. Madrid. Eudema, 1991.
7. Barreda D. Comités asistenciales de ética en las instituciones sanitarias. En Requena T. Problemas éticos en la práctica del farmacéutico de hospital. Ediciones Mayo, Barcelona 2001.
8. Abel F. Comités de ética asistencial. An. Sist. Sanit. Navar. 2006;29(Supl. 3): 75-83.
9. Gramelspacher GP. Institutional Ethics Comimittee and case consultation: is there a role: Issues Law and Medicine. 1991;7:73-91.
10. Barroso Asenjo P, Calvache Pérez L. Comités de Ética Assitencial (CEA) en España y en Europa. Revista Bioética y Ciencias de la Salud. 2002;5(2):1-19.
11. Comité de Bioética de España. Adhesión del Comité de Bioética de España a la Declaración "Ética y responsabilidad en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud". [Internet]. 16 de noviembre 2016 [citado 15 de enero de 2019]. Disponible en: http://assets.comitedebioetica.es/files/noticias/Nota_prensa_Sostenibilidad_Sistema_Salud.pdf.
12. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE núm 159 de 4/7/2007.
13. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. BOE núm 131 de 2/6/2011.
14. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1047/2018, de 24 de agosto, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y se modifica el Real Decreto 595/2018, de 22 de junio, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales. BOE núm 206 de 25/8/2018.
15. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. 9 de julio 2018 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/.
16. National Comission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for protection of human subjects of biomedical and behavioral research. Journal of American College of Dentist. 2014;81(2):4-13.
17. European Medicines Agency. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (PMP/ICH/135/95). London: European Medicines Agency, 2002.
18. Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research. Strasbourg: Council of Europe 2005.
19. Riba N, Peñataro JS. La Labor del Comité de ética de Investigación en los ensayos clínicos. Lo que es y lo que debería ser. En Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Triacastela editores. Madrid. 2013. p. 113-26.
20. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm 307 de 24/12/2015.
21. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 1/05/2004.
22- Ramiro Avilés MA. La acreditación de los Comités de Ética de la Investigación. Gaceta sanitaria. 2017;31(1):53-6.
23. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm 179 de 27/7/2013.
24. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm 310 de 25712/2009.
25. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana. Decreto 206/2018, de 16 de noviembre, del Consell, por el que se regula la gestión de estudios clínicos y se crea la Red de Investigación con Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana. DOGV núm 8436 de 3/12/2018.
26. Ministerio de Interior. Instrucción 11/2005 sobre trabajos, estudios e investigaciones en el medio penitenciario. [Internet]. 22 de julio 2005 [citado 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/instruccionesCirculares/c-2005-11.pdf.
27. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 190/1996, de 9 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento Penitenciario. BOE núm 40 de 15/02/1996.

Analysis of potentially inappropriate medications prescribed to older patients in a hospital setting

Mónico B[1], Freire I[1,2], Mendes M[1], Morgado M[1,2], Morgado S[1], Fonseca MO[1,2]
1 University Hospital Centre of Cova da Beira. Covilhã (Portugal)
2 Faculty of Health Sciences of University of Beira Interior. Covilhã (Portugal)

Fecha de recepción: 22/05/2019 - Fecha de aceptación: 05/06/2019

SUMMARY
Introduction: An ever increasing number of elderly live with multiple chronic diseases and take several drugs concomitantly. The elderly are subjected to a variety of pharmacodynamic and pharmacokinetic alterations that change the responsiveness of drugs, which makes them potentially inappropriate to use in older people. The aim of this study is to quantitatively assess the prescription pattern of potentially inappropriate medications (PIMs) in different inward clinical services of University Hospital Center of Cova da Beira, Covilhã, Portugal.
Methods: We searched the hospital's computerized system database for every patient admitted in previously selected clinical services, from January 1st to June 30th 2018. Patients less than 65 years old were excluded. Data regarding the patients' hospital ID number, their age, prescribed drugs during admission, prescribed dose, frequency, medications' start date and their respective end date were anonymously collected. The patients' medications prescribed during the admission period were assessed, and the PIMs were identified according to Beers Criteria 2015.
Results: The benzodiazepines were the most frequently prescribed potentially inappropriate therapeutic drug class in the four clinical services studied, accounting for 29.97% in Medicine 2, 39.96% in Cardiology, 30.21% in Medicine 1 and 41.10% in Pneumology of the total of prescribed PIMs. The antipsychotics were the next most prescribed potentially inappropriate therapeutic drug classes. Intestinal motility modifiers, namely metoclopramide, also had a significant expression.
Conclusions: Reconciliation tools such as the Beers Criteria are useful to identify inappropriate prescribing during the pharmaceutical validation of prescription. Further studies will provide more insight into the impact of the pharmacist's intervention.

Key Words: **Potentially inappropriate medications, polypharmacy, medication reconciliation, older people, clinical pharmacist, hospital.**

Análisis de medicamentos potencialmente inapropiados recetados a personas mayores pacientes en un entorno hospitalario

RESUMEN
Introducción: Un número cada vez mayor de ancianos vive con múltiples enfermedades crónicas y toma varios medicamentos concomitantemente. Los ancianos presentan una variedad de alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que alteran la respuesta de los fármacos, lo que los hace potencialmente inapropiados para su uso en estos pacientes. El objetivo de este estudio es evaluar cuantitativamente el patrón de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados (PIMs) en diferentes servicios clínicos de hospitalización en el Centro Hospitalario Universitario de Cova da Beira, Covilha, Portugal.
Métodos: Se realizó una investigación en la base de datos del sistema informático del hospital para todos los pacientes internados en servicios clínicos previamente seleccionados, del 1 de enero al 30 de junio de 2018. Se excluyeron a los pacientes menores de 65 años. Los datos referentes al número del proceso clínico del paciente, edad, medicamentos prescritos en el momento de la admisión en el hospital, dosis prescrita, frecuencia, fecha de inicio de los medicamentos y sus respectivas fechas finales fueron recolectados anónimamente. Se evaluaron los medicamentos prescritos de los pacientes durante el período de internamiento, y los PIMs se identificaron de acuerdo con los criterios de Beers de 2015.
Resultados: Las benzodiazepinas fueron la clase terapéutica medicamentosa potencialmente inapropiada prescrita con mayor frecuencia en los cuatro servicios clínicos estudiados, siendo el 29,97% en la Medicina 2, el 39,96% en la Cardiología, el 30,21% en la Medicina 1 y el 41,10% en la Neumología del total de PIMs prescritos. Los antipsicóticos fueron la segunda clase más prescrita de PIMs. Los modificadores de la motilidad intestinal, en particular la metoclopramida, también tuvieron una expresión significativa.
Conclusiones: Las herramientas de reconciliación, como los criterios de Beers, son útiles para identificar prescripciones inadecuadas durante la validación farmacéutica de la prescripción. Otros estudios proporcionarán más información sobre el impacto de la intervención del farmacéutico.

Palabras clave: **Medicamentos potencialmente inapropiados, polifarmacia, reconciliación medicamentosa, ancianos, farmacéutico clínico, hospital.**

Manuel Morgado ◆ Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira ◆ Quinta do Alvito, 6200-251 Covilhã (Portugal)
mmorgado@fcsaude.ubi.pt

INTRODUCTION

Demographic aging and the subsequent increase on the prevalence of multimorbidity currently pose significant challenges for therapeutic management. An ever increasing number of individuals over 50 years old live with multiple chronic diseases and take several concomitant drugs[1]. Polypharmacy can be defined as the simultaneous taking of 5 or more medications[2], and can be either appropriate, when medicines use is optimized considering the patient's multiple morbidities and according to the best evidence, or inappropriate[1]. Not adequate polypharmacy is associated with several adverse drug events, including mortality, falls, adverse reactions, increased length of stay in hospital and readmission to hospital soon after discharge[3-6].

In a cross-sectional study from 2015 conducted in Family Health Unit Rainha D. Amélia, in Oporto, Portugal, a sample of 747 patients over 64 years old was analyzed. The results showed that polypharmacy was present in 59.2% of the population, and 37.0% of them were taking potentially inappropriate medications (PIMs)[7].

European Union has identified as a key priority the reduction of avoidable harm in healthcare. It is estimated that up to 11% of all hospital admissions are due to adverse drug events[1]. In order to prevent these adverse events, it is crucial to consider the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that the elderly are subjected to, in the moment of prescribing. These changes often translate in an increased sensitivity to adverse effects of several drugs, or in a reduction of their responsiveness[8]. With aging, there is also a reduction in hepatic metabolism and renal function, a decrease in the distribution volume of hydrophilic drugs and an increase in the distribution volume of lipophilic drugs, which may be relevant in drugs such as vancomycin, amiodarone, diazepam, flurazepam and digoxin[8]. Moreover, the majority of clinical trials on drug safety are also conducted in young healthy subjects with a single medical condition receiving few or no other drugs[8]. Consequently, therapeutic management in the elderly assumes a particular relevance and requires special care.

For all these reasons, a relatively well-tolerated drug in a young individual may be considered potentially inappropriate in an older adult. A potentially inappropriate medication (PIM) is a drug whose risks of adverse reactions outweigh the clinical benefits in an elderly patient, particularly when there is a safer and more effective alternative for the same medical condition[9,10]. In the last few years, there have been developed several reconciliation tools that aid in the identification of PIMs.

The Beers Criteria[9] is the reconciliation tool most frequently applied and widely published in the literature. They were originally developed in America in 1991, and have been updated ever since. This tool includes a table with potentially inappropriate medications (regardless of dose, duration of treatment or clinical condition); a list of drugs that may exacerbate certain diseases or clinical syndromes; drugs that should be used with caution in the elderly; and a list of drug interactions and other drugs that should be avoided in the elderly or whose dose should be reduced accordingly to the patient's renal function.

The European Union PIM List[11] is a screening tool which was developed with the participation of experts from seven European countries, that allows identification and comparison of PIM prescribing patterns for older people across European countries. The EU PIM List took several international PIM lists into consideration (i.e. the German PRISCUS list[12], the American Beers Criteria[13,14], the Canadian List[15] and the French list[16]), as well as further drugs suggested by experts.

Several studies have shown the importance of applying these reconciliation tools in clinical practice, as well as their impact on the reduction of the number of adverse drug events, on the improvement of the patient's quality of life and on the promotion of responsible medicines use[4,17]. A recent study assessed the changes in the number of prescribed medications between admission to and discharge from a geriatric ward, having concluded that geriatric hospitalization results more often in deprescribing rather than in prescribing new medications[18].

Inappropriate polypharmacy and therapeutic compliance in elderly patients is one of the most important public health challenges[1]. Polypharmacy management involves complex decision making, and requires the combined knowledge of a multidisciplinary team, including medical doctors, pharmacists and nurses.

The objective of this study is to quantitatively assess the prescription pattern of PIMs in different inward clinical services of University Hospital Center of Cova da Beira (CHUCB), in order to identify common PIMs, to minimize the risk of adverse effects and other drug-related problems and ultimately, to promote awareness campaigns directed to multidisciplinary teams and posteriorly assess the impact of this intervention.

METHODS

This article consists in a retrospective study aiming at quantitatively assessing the prescription pattern of PIMs in selected clinical services of CHUCB, namely Medicine 1, Medicine 2, Cardiology and Pneumology.

A preliminary search was performed in the hospital's computerized system database to assess the ratio of older patients (65 years old or more) *vs.* the total of patients admitted in several inward clinical services of the hospital, in order to select the clinical services with a higher ratio of older patients that would motivate the pharmacists' intervention.

Afterwards, the hospital's computerized system database was searched for every patient admitted in the clinical services of Cardiology, Medicine 1, Medicine 2 and Pneumology, from January 1st to June 30th 2018. Patients less than 65 years old were excluded. Data regarding the patients' hospital ID number, their age, prescribed drugs during admission, prescribed dose, frequency, medications' start date and their respective end date were anonymously collected. Each patient was given an alphanumeric code number. The patients' medications prescribed during the admission period were assessed, and the PIMs were identified according to Beers Criteria 2015.

A descriptive statistical analysis was conducted. The average patient age and the respective standard deviation, total of patients admitted in the selected clinical services, average number of PIMs prescribed and relative percentages were calculated. The therapeutic drug classes of PIMs were identified. The analysis was conducted using the Microsoft Excel® tool.

This study was approved by the Ethics for Health Commission of University Hospital Center of Cova da Beira (study number 69/2018).

RESULTS

From January 1st to June 30th 2018, the clinical services with higher ratio of elderly patients admitted were the Medicine 2 (86.7%), Medicine 1 (86.5%), Cardiology (83.6%) and Pneumology (68.8%) services (Table 1). Medicine 2 was the service with the highest number of patients admitted during the first semester of 2018, followed by Cardiology, Medicine 1 and Pneumology (Table 1).

Table 2 includes the statistical data relative to each clinical service included in this study. The average age of the older patients (≥65 years old) admitted in these clinical services was approximately 81 years old. The percentage of older patients with, at least, one PIM prescribed during the inpatient period was highest in Medicine 1 (72.6%) and lowest in Cardiology (64.5%). The clinical service which had a higher percentage of prescribed PIMs was Cardiology, with 9.2% of the total of medicines prescribed being PIMs, followed by Medicine 2 (8.3%), Medicine 1 (7.7%) and Pneumology (6.7%).

Figure 1 represents the number of prescribed PIMs per patient in the clinical services mentioned above, during the inpatient period. Medicine 2 was the clinical service with the highest number of prescribed PIMs (n=9) during the inpatient period. There were 174 patients with only one PIM in Medicine 2.

Table 3 represents the therapeutic drug classes of PIMs prescribed in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology. The benzodiazepines were the most prescribed potentially inappropriate therapeutic drug class (PITDC) in all services included in this study, accounting for 29.97% in Medicine 2, 39.96% in Cardiology, 30.21% in Medicine 1 and 41.10% in Pneumology of the total of prescribed PIMs. The first- and second-generation antipsychotics were the next most prescribed PTIDCs in the services of Medicine 1 and Medicine 2. Intestinal motility modifiers, namely metoclopramide, also had a significant expression in Medicine 2 (12.87%), Medicine 1 (11.96%) and Pneumology (11.66%).

Meanwhile, in the Cardiology service, the antiarrythmics, specifically amiodarone, were the second most prescribed PTIDC, accounting for 18.83% (n=106) of the total of prescribed PIMs. Amiodarone is considered a PIM in the Beers Criteria[9] when used as first line therapy for atrial fibrillation, unless the patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy. Nevertheless, given the design of the study, since we did not know the patient's diagnosis, we cannot assess whether the drug is potentially inappropriate.

Regarding the prescription of non-selective NSAIDs, the Beers Criteria[9] recommend avoiding their use, unless other alternatives are not effective and patient can take a gastroprotective agent. After the analysis of the prescriptions, we concluded that the majority of the patients with NSAIDs prescriptions were taking a PPI simultaneously. The *Others* category included prescriptions of megestrol, spironolactone >25 mg per day and desmopressin, all considered potentially inappropriate by the Beers Criteria[9].

Proton pump inhibitors (PPIs) are considered PIMs by the Beers Criteria if used for periods longer than 8 weeks, in non-high-risk patients[9]. The analysis of the inpatient prescriptions, during the first semester of 2018, retrieved only two results of a PPI (pantoprazole) prescribed for more than 8 weeks, one prescription in the service of Medicine 1 and the other in Pneumology (Table 3). However, given the nature of the data retrieved, we do not know if this was, or not, a high-risk patient, or whether the clinical condition of the patient justified the prolonged use of the PPI.

Table 4 represents the benzodiazepines prescribed by active substance, dosage and pharmaceutical form, and their respective relative percentages, in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology. In Medicine 1, Medicine 2 and Pneumology, lorazepam 1 mg and lorazepam 2.5 mg were the most frequently prescribed benzodiazepines, followed by alprazolam 0.5 mg. In the service of Cardiology, alprazolam 0.5 mg was the most frequently prescribed benzodiazepine, accounting for 33.3% of all benzodiazepines.

Table 5 represents the antipsychotics by active substance, dosage and pharmaceutical form prescribed in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology. The most frequently prescribed antipsychotic in all services was injectable haloperidol, accounting for 42.6% of the total of prescribed antipsychotics in the service of Medicine 1. Quetiapine 25 mg was the second most prescribed antipsychotic in all services studied, accounting for 25.6% of all antipsychotics prescribed in Cardiology, 23.4% in Medicine 1, 21.7% in Medicine 2 and 19.4% in Pneumology.

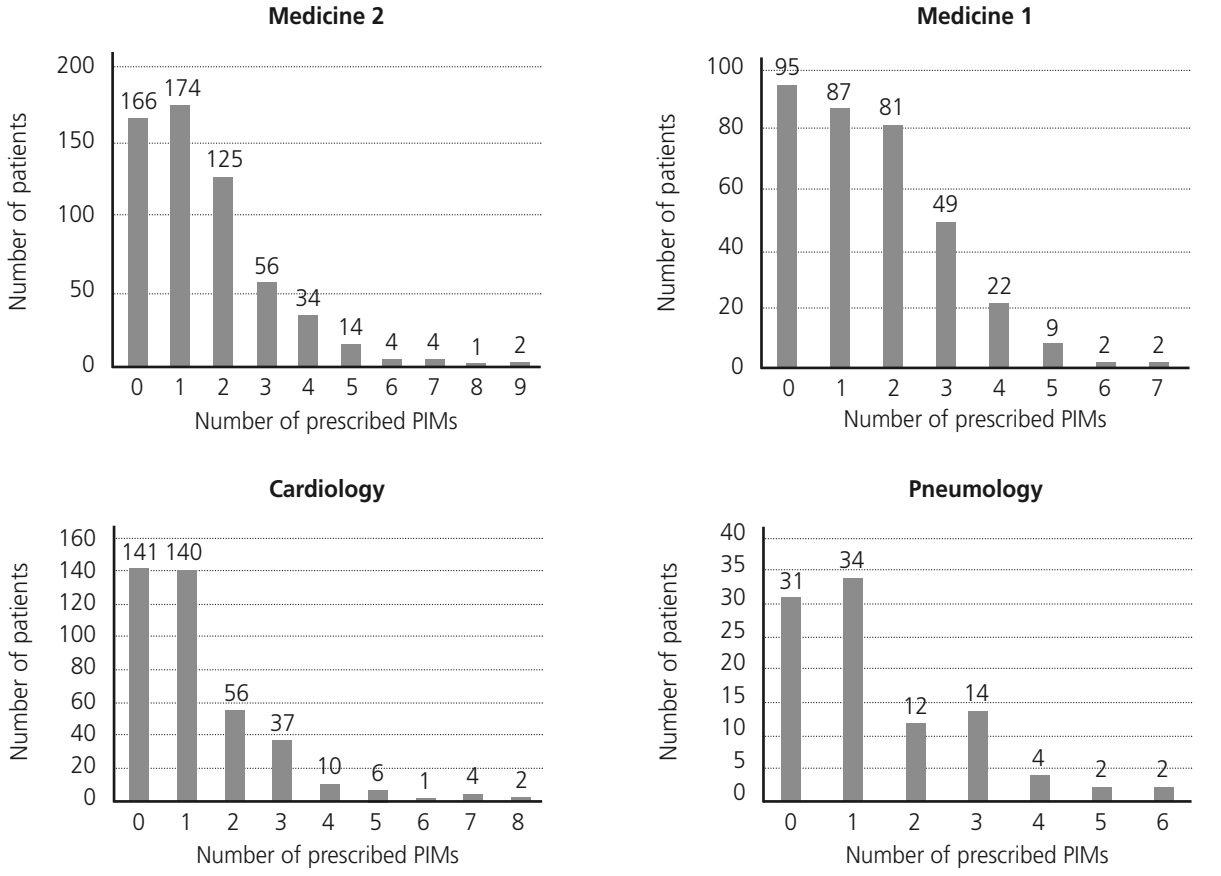
Table 1. Number of older patients (≥65 years old) admitted *vs.* the total of patients admitted in different services from January 1st to June 30th 2018

Clinical service	Total of admitted patients	Number of older patients (≥65 years old) admitted (%)
Medicine 2	669	580 (86.7%)
Medicine 1	401	347 (86.5%)
Cardiology	475	397 (83.6%)
Pneumology	144	99 (68.8%)

Table 2. Statistical data regarding each clinical service, during the period from January 1st to June 30th 2018

	Patients (≥65 years old) admitted	Average age	Standard deviation (SD)	Patients with prescribed PIMs (%)	Total of prescribed medications	Total of PIMs prescribed (%)
Medicine 1	347	82.4	8.0	252 (72.6%)	8432	652 (7.7%)
Medicine 2	580	83.3	8.3	414 (71.4%)	12,574	1,041 (8.3%)
Cardiology	397	79.6	7.3	256 (64.5%)	6,142	563 (9.2%)
Pneumology	99	77.5	7.9	68 (68.7%)	2,442	163 (6.7%)

Figure 1. Number of potentially inappropriate medications prescribed per patient, during the inpatient period, in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology. PIMs: Potentially Inappropriate Medications



DISCUSSION

This study aimed to quantitatively assess the prescription pattern of PIMs in different clinical services of the hospital, namely Medicine 1, Medicine 2, Cardiology and Pneumology. It is evident by the analysis of the obtained data that benzodiazepines were the most frequently prescribed PITDC in the four clinical services studied.

Benzodiazepines have been widely used in the treatment of sleep and anxiety disorders[19]. However, among older individuals, long-term use of benzodiazepines is associated with significant adverse effects, including impaired cognitive function, reduced mobility and driving skills, balance issues, increased risk of falls and fractures, drowsiness and memory disorders, and might also lead to psychological and physical dependence[19,20]. Furthermore, new evidence suggests that the efficacy of benzodiazepines for insomnia can diminish in as little as 4 weeks, while the adverse effects might persist[21].

According to Beers Criteria all benzodiazepines are considered PIMs, regardless of dose and duration of action[9]. However, in the EU PIM List[11], lorazepam and oxazepam are not considered potentially inappropriate if prescribed in doses inferior to 1 mg a day and 60 mg a day, respectively. Furthermore, the EU PIM List even suggests both drugs, as long as the previously mentioned doses are not exceeded, as safer alternatives when compared to other drugs from the same therapeutic class.

Cardiology was the clinical service with higher percentage of prescribed PIMs when compared with the total of prescribed medicines (9.2%). However, 18.83% of the PIMs prescribed corresponded to amiodarone (Table 3), which is considered potentially inappropriate when used as first line therapy for atrial fibrillation, unless the patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy[9]. Given the nature of the study, it was not possible to assess whether the drug is, in fact, potentially inappropriate, which may have led to an overestimation of the results.

Antipsychotics, both first and second generation, were another PITDC frequently prescribed in these services. Antipsychotics should be avoided for treatment of behavioral problems of dementia or delirium, due to being highly anticholinergic drugs, and being associated with a higher risk of cognitive impairment, stroke and mortality[9,22].

These are examples of therapeutic drug classes that are often prescribed in older people and that in some cases may be causing harm or no longer providing benefit. In developed countries, it is estimated that 30% of patients aged 65 years or older are prescribed 5 or more drugs[23], a clear indicator of polypharmacy, which is associated with several adverse drug events[3-6]. This evidence of the adverse effects of polypharmacy in older adults indirectly supports the need for deprescribing in this population[24,25].

Deprescribing can be defined as the planned and supervised process of dose reduction or stopping of medication that might be causing harm or no longer providing benefit[20]. Scott et al.[26] proposed a deprescribing protocol composed by 5 simple steps: 1) ascertain all drugs the patient is taking at the moment and the reasons for each one; 2) consider overall

Table 3. Therapeutic drug classes of potentially inappropriate medications prescribed in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology, and the respective relative percentages, from January 1st to June 30th 2018. Most frequently prescribed therapeutic drug classes are represented in bold

	Medicine 2		Medicine 1		Cardiology		Pneumology	
Therapeutic drug class	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**
Antiarrythmics	79	7,59%	37	5,67%	**106**	**18,83%**	14	8,59%
Antibiotics	1	0,10%	0	0,00%	2	0,36%	0	0,00%
Anticoagulants	8	0,77%	6	0,92%	21	3,73%	1	0,61%
Antidepressants	20	1,92%	14	2,15%	11	1,95%	5	3,07%
Antihypertensives	1	0,10%	2	0,31%	1	0,18%	1	0,61%
Antiparkinsonian agents	15	1,44%	6	0,92%	0	0,00%	1	0,61%
Antispasmodics	11	1,06%	10	1,53%	6	1,07%	0	0,00%
Barbiturates	6	0,58%	3	0,46%	1	0,18%	0	0,00%
Benzodiazepines	**312**	**29,97%**	**197**	**30,21%**	**225**	**39,96%**	**67**	**41,10%**
Cardiotonics	14	1,34%	7	1,07%	17	3,02%	4	2,45%
First-generation antihystaminics	43	4,13%	21	3,22%	15	2,66%	3	1,84%
First-generation antipsychotics	**180**	**17,29%**	**113**	**17,33%**	41	7,28%	16	9,82%
Intestinal motility modifiers	**134**	**12,87%**	**78**	**11,96%**	30	5,33%	**19**	**11,66%**
Non-benzodiazepine hypnotics	5	0,48%	1	0,15%	9	1,60%	2	1,23%
Non-selective NSAIDs	15	1,44%	8	1,23%	14	2,49%	7	4,29%
Opioid analgesics	1	0,10%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Others	30	2,88%	26	3,99%	19	3,37%	7	4,29%
Proton pump inhibitors	0	0,00%	1	0,15%	0	0,00%	1	0,61%
Second-generation antipsychotics	**166**	**15,95%**	**122**	**18,71%**	45	7,99%	15	9,20%
Total	**1041**	**100%**	**652**	**100%**	**563**	**100%**	**163**	**100%**

No. pts: number of patients (≥65 years old); NSAIDs: non-steroid anti-inflammatory drugs.

risk of drug-induced harm in individual patients in determining the required intensity of deprescribing intervention; 3) assess each drug for its eligibility to be discontinued (for example, no valid indication, part of a prescribing cascade, etc.); 4) prioritize drugs for discontinuation; and finally, 5) implement and monitor drug discontinuation regimen[26].

This study has some limitations that must be considered, and the results obtained must be cautiously interpreted. First, given the retrospective design of the study, it is not possible to assess the context in which a certain PIM was prescribed, since we did not have any knowledge of the patients' diagnosis, clinical conditions or comorbidities. Consequently, this may have led to an overestimation of the percentage of PIMs prescribed in each service. Second, the severity of the PIM was not analyzed or determined, and neither did the clinical outcomes of the patients. Finally, PIM identification was performed using only the Beers Criteria (2015), given that it was the reconciliation tool which was more appropriate considering the nature of the study, since it indicated PIMs regardless of dose, duration of treatment and clinical condition. However, there are several other similar prescription tools in the literature that can and should be used to complement one another, for instance, the European Union PIM List[11] and the STOPP/START Criteria[27].

CONCLUSIONS

Inappropriate drug use and its associated harm is a growing issue among older patients. Therapeutic reconciliation has been recognized as a major intervention tackling the burden of medication discrepancies and subsequent patient harm at care transitions. Reconciliation tools such as the Beers Criteria are useful to identify inappropriate prescribing during the pharmaceutical validation of prescription. Further studies will provide more insight into the impact of the pharmacist's intervention.

Funding: This study had the financial support of Investment Incentives to R&D of Portugal 2020 (POCI-01-0247-FEDER-017655).

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Table 4. Benzodiazepines prescribed by active substance, dosage and pharmaceutical form, in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology, and the respective relative percentages, from January 1st to June 30th 2018. Most frequently prescribed benzodiazepines are represented in bold

	Medicine 2		Medicine 1		Cardiology		Pneumology	
Benzodiazepines	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**
Alprazolam 0.25 mg tablet	23	7,4%	13	6,6%	18	8,0%	6	9,0%
Alprazolam 0.5 mg tablet	**43**	**13,8%**	**24**	**12,2%**	**75**	**33,3%**	**10**	**14,9%**
Alprazolam 1 mg tablet	19	6,1%	13	6,6%	5	2,2%	3	4,5%
Bromazepam 1.5 mg tablet	8	2,6%	5	2,5%	5	2,2%	0	0,0%
Bromazepam 3 mg tablet	4	1,3%	8	4,1%	5	2,2%	0	0,0%
Clobazam 10 mg tablet	2	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clonazepam 2 mg tablet	9	2,9%	5	2,5%	5	2,2%	1	1,5%
Cloxazolam 2 mg tablet	0	0,0%	1	0,5%	1	0,4%	0	0,0%
Diazepam 10 mg SR capsule	0	0,0%	0	0,0%	2	0,9%	2	3,0%
Diazepam 10 mg tablet	3	1,0%	2	1,0%	4	1,8%	1	1,5%
Diazepam 10 mg/2 ml inj sol, IM, IV	30	9,6%	20	10,2%	4	1,8%	0	0,0%
Diazepam 5 mg tablet	9	2,9%	11	5,6%	17	7,6%	3	4,5%
Estazolam 2 mg tablet	1	0,3%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%
Flurazepam 15 mg capsule	3	1,0%	1	0,5%	6	2,7%	0	0,0%
Ethyl loflazepate 2 mg tablet	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%
Lorazepam 1 mg tablet	**62**	**19,9%**	**31**	**15,7%**	**29**	**12,9%**	**14**	**20,9%**
Lorazepam 2.5 mg tablet	**44**	**14,1%**	**27**	**13,7%**	**26**	**11,6%**	**10**	**14,9%**
Mexazolam 1 mg tablet	1	0,3%	2	1,0%	6	2,7%	0	0,0%
Midazolam 15 mg/3 ml inj sol, IM, IV, rectal	5	1,6%	6	3,0%	2	0,9%	4	6,0%
Midazolam 50 mg/10 ml inj sol, IM, IV, rectal	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	4	6,0%
Oxazepam 15 mg tablet	**43**	**13,8%**	**22**	**11,2%**	14	6,2%	**8**	**11,9%**
Oxazepam 50 mg tablet	3	1,0%	3	1,5%	1	0,4%	1	1,5%
Total	**312**	**100%**	**197**	**100%**	**225**	**100%**	**67**	**100%**

Inj sol: injectable solution; No. pts: number of patients (≥65 years old); SR: sustained release.

BIBLIOGRAPHY

1. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, Kinnear M, Michael N, McIntosh J, Wilson M. SIMPATHY -Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. SIMPATHY Consort [Internet]. 2017; Available from: http://www.simpathy.eu/sites/default/files/Managing_polypharmacy2030-web.pdf.
2. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr. BMC Geriatrics. 2017;17:1-10.
3. Caughey GE, Roughead EE, Vitry AI, McDermott RA, Shakib S, Gilbert AL. Comorbidity in the elderly with diabetes: Identification of areas of potential treatment conflicts. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87:385-93. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.019.
4. Heider D, Matschinger H, Meid AD, Quinzler R, Adler J-B, Günster C, et al. The impact of potentially inappropriate medication on the development of health care costs and its moderation by the number of prescribed substances. Results of a retrospective matched cohort study. PLoS One [Internet]. 2018;13:e0198004. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone. 0198004.
5. Caughey GE, Roughead EE, Pratt N, Shakib S, Vitry AI, Gilbert AL. Increased risk of hip fracture in the elderly associated with prochlorperazine: is a prescribing cascade contributing? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19:977-82.
6. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. BMJ. 2008;336:606-9.
7. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. Aten Primaria. 2016;48:110-20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim. 2015.03.005.
8. Midlov P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Open Access Elderly Medicine. 2013 Aug 01;1(1):1.
9. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63:2227-46.
10. Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially Inappropriate Medication in Elderly Hospitalized Patients. Drugs Aging. 2009;26 Suppl:31-9.
11. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:861-75.
12. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. Dtsch Aerzteblatt Int [Internet]. 2010;107:543-51. Available from: https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0543.
13. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60:616-31.
14. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. J Am Geriatr Soc. 2012;60:616-31.
15. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: A national consensus panel. CMAJ. 1997;156:385-91.
16. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:725-31.
17. Sakr S, Hallit S, Haddad M, Khabbaz LR. Assessment of potentially inappropriate

Table 5. Antipsychotics by active substance, dosage and pharmaceutical form, and the respective relative percentages, prescribed in the services of Medicine 2, Medicine 1, Cardiology and Pneumology, from January 1st to June 30th 2018. Most frequently prescribed antipsychotics are represented in bold

	Medicine 2		Medicine 1		Cardiology		Pneumology	
Antipsychotics	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**	**No. pts**	**%**
Amisulpride 50 mg tablet	1	0,3%	2	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Cyamemazine 100 mg tablet	1	0,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Chlorpromazine 25 mg tablet	3	0,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Chlorpromazine 25 mg/5 ml inj sol, IM	3	0,9%	1	0,4%	1	1,2%	0	0,0%
Chlorpromazine 50 mg/2 ml inj sol, IV	1	0,3%	0	0,0%	2	2,3%	0	0,0%
Clozapine 100 mg tablet	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%
Clozapine 25 mg tablet	5	1,4%	0	0,0%	1	1,2%	0	0,0%
Haloperidol 1 mg tablet	4	1,2%	1	0,4%	1	1,2%	1	3,2%
Haloperidol 2 mg/ml oral solution	3	0,9%	1	0,4%	0	0,0%	1	3,2%
Haloperidol 5 mg tablet	4	1,2%	1	0,4%	1	1,2%	0	0,0%
Haloperidol 5 mg/1 ml inj sol, IM, IV	**128**	**37,0%**	**100**	**42,6%**	**30**	**34,9%**	**10**	**32,3%**
Haloperidol, decanoato 100 mg/1 ml inj sol, IM	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%
Levomepromazine 25 mg tablet	2	0,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Levomepromazine 25 mg/1 ml inj sol, IM	0	0,0%	0	0,0%	1	1,2%	0	0,0%
Melperone 25 mg tablet	14	4,0%	16	6,8%	7	8,1%	1	3,2%
Melperone 50 mg tablet	0	0,0%	2	0,9%	0	0,0%	2	6,5%
Olanzapine 10 mg orodispersible tablet	1	0,3%	1	0,4%	0	0,0%	3	9,7%
Olanzapine 5 mg orodispersible tablet	11	3,2%	7	3,0%	3	3,5%	0	0,0%
Quetiapine 100 mg tablet	29	8,4%	18	7,7%	4	4,7%	0	0,0%
Quetiapine 200 mg tablet	2	0,6%	2	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Quetiapine 25 mg tablet	**75**	**21,7%**	**55**	**23,4%**	**22**	**25,6%**	**6**	**19,4%**
Quetiapine 300 mg tablet	0	0,0%	2	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Risperidone 1 mg tablet	19	5,5%	15	6,4%	8	9,3%	3	9,7%
Risperidone 1 mg/ml oral solution	3	0,9%	2	0,9%	0	0,0%	0	0,0%
Risperidone 2 mg tablet	7	2,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%
Tiapride 100 mg tablet	23	6,6%	5	2,1%	5	5,8%	**4**	**12,9%**
Tiapride 100 mg/2 ml inj sol, IM, IV	7	2,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%
Total	**346**	**100%**	**235**	**100%**	**86**	**100%**	**31**	**100%**

Inj sol: injectable solution; No. pts: number of patients (≥65 years old).

medications in elderly according to Beers 2015 and STOPP criteria and their association with treatment satisfaction. Arch Gerontol Geriatr [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2018;78:132-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j. archger.2018.06.009.
18. Bie B, Bien-barkowska K. Prescribing or deprescribing in older persons: What are the real-life concerns in geriatric practice? Polish Archives of Internal Medicine. 2018;128:200-8.
19. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. JAMA Psychiatry. 2015;72:136-42.
20. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing Benzodiazepine Receptor Agonists: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Can Fam Physician [Internet]. 2018;64:339 LP-351. Available from: http://www.cfp.ca/content/64/5/339.abstract.
21. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance After Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? Adv Pharmacol Sci. 2012;2012.
22. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, et al. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. J Am Med Dir Assoc [Internet]. Elsevier Inc.; 2018;19:592-600.e7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.05.002.
23. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of Prescription and Over-the-counter Medications and Dietary Supplements Among Older Adults in the United States. JAMA. 2008;300:2867-78.
24. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalization for Adverse Drug Events in Older Americans. N Engl J Med. 2011;365:2002-12.
25. Bennett A, Gnjidic D, Gillett M, Carroll P, Matthews S, Johnell K, et al. Prevalence and Impact of Fall-Risk-Increasing Drugs, Polypharmacy, and Drug-Drug Interactions in Robust Versus Frail Hhospitalised Falls Patients: A Prospective Cohort Study. Drugs and Aging. 2014;31:225-32.
26. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Couteur D Le, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. JAMA Intern Med. 2015;175:827-34.
27. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age Ageing. 2015;44:213-8.

▼ ferinject®
carboximaltosa de hierro

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]

VIFOR PHARMA

www.espacioviforpharma.es
www.DeficienciadeHierro.es
@ViforPharmaES
espacioviforpharma
Déficit de Hierro

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Ultima actualización: Marzo de 2017. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Feriniject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución 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:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Feriniject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. 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 Feriniject® . Feriniject® 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 Feriniject® por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Feriniject® 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 Feriniject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro:

Tabla 1: Determinación del hierro 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	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. *Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro*. Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Feriniject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Feriniject® 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 Feriniject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Feriniject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Feriniject®). *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 Feriniject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior (ver sección 5.1). *Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis*. No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4). *Población pediátrica*. No se ha estudiado el uso de Feriniject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Feriniject® solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Feriniject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. *Inyección intravenosa*. Feriniject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Feriniject®

Volumen de Feriniject® 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
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa. Feriniject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. 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. Para perfusión, Feriniject® 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, Feriniject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Feriniject para perfusión intravenosa

Volumen de Feriniject® 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	-
>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 Feriniject está contraindicado en casos de: •hipersensibilidad al principio activo, a Feriniject® 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/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Feriniject® 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 Feriniject® por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda. *Insuficiencia hepática o renal*. A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. *Infección*. El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Feriniject® 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 Feriniject® . El derrame paravenoso de Feriniject® 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 Feriniject® . *Excipientes*. Un ml de Feriniject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. *Población pediátrica*. No se ha estudiado el uso de Feriniject® en niños. **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 inyección de Feriniject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** Existen pocos datos de Feriniject 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 Feriniject® 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 Feriniject® 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. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Feriniject® 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 Feriniject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Feriniject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Feriniject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Feriniject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Feriniject® 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 7.391 sujetos recibieron Feriniject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 2,9% 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 clasificadas como frecuentes se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. En los ensayos clínicos, los valores mínimos de fósforo sérico se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Feriniject®, los valores habían vuelto al rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides (raras).

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

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia [1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[2]
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Flebitis, síncope[3], presíncope[3]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[3]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea[3]	Angioedema[2], palidez[3] y edema facial[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/ infusión[4]	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Malestar, enfermedad similar a la gripe[3]
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	

1. RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 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 los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara). Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. 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 Feriniject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH); Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Periodo de validez:** ***Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:*** 3 años. ***Periodo de validez una vez abierto el envase:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. ***Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Feriniject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 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 sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Feriniject® 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. Feriniject® 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:** Feriniject® 5 viales con 10 ml: PVL 500 €, PVP 550,91 €. Feriniject 5 viales con 2 ml: PVL 100 €, PVP 145,91 €. Feriniject 1 vial de 20 ml: PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France; 100-101 Terrasse Boieldieu; Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90; Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2017.

Costo efectividad de insulina lispro protamina (NPL) *vs.* combinación de insulina NPH + insulina rápida

Villarreal Ríos E[1], Montoya Hernández MA[1,2], Vargas Daza ER[1], Cervantes Becerra RG[2], Galicia Rodríguez L[1], Martínez González L[1]
1 Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Querétaro. Instituto Mexicano del Seguro Social (México)
2 Residencia de Medicina Familiar. Unidad de Medicina familiar No 9. Querétaro. Instituto Mexicano del Seguro Social (México)

Fecha de recepción: 28/06/2019 - Fecha de aceptación: 09/07/2019

RESUMEN

Objetivo: La estrategia farmacológica en el manejo de la diabetes tipo 2 incluye la insulina lispro protamina (NPL) *vs.* combinación de insulina NPH + insulina rápida. El análisis costo efectividad aborda el aspecto económico y el epidemiológico en el proceso de elección entre dos o más alternativas. El objetivo fue determinar el costo efectividad de la insulina lispro protamina (NPL) *vs.* combinación de insulina NPH + insulina rápida.

Métodos: Estudio de costo efectividad en pacientes con diabetes tipo 2. Alternativa 1, usuarios de insulina lispro protamina (NPL), y 2, usuarios de insulina NPH + insulina rápida. Tamaño de muestra de 62 por grupo, técnica muestral aleatoria simple. El costo incluyó, costo unitario, intensidad de uso del servicio, costo promedio por insumo, costo promedio por servicio, y costo por tipo de alternativa (incluyó medicina familiar, laboratorio y medicamentos). La efectividad se determinó con el promedio de los resultados de glucosa realizados durante todo el año. El plan de análisis incluyó análisis costo efectividad y análisis costo efectividad incremental.

Resultados: Costo promedio (estimado en pesos mexicanos) de la alternativa lispro protamina (NPL) $6,146.30 y NPH + insulina rápida $2,671.02. La NPH + insulina rápida tiene menor costo y mayor efectividad. El costo efectividad incremental identifica que con la alternativa NPH + insulina rápida existe ahorro de $158.98 por cada miligramo de glucosa por decilitro en relación a la alternativa lispro protamina (NPL).

Conclusion: El resultado, bajo nuestras limitantes, sugiere mejor relación costo efectividad en insulina NPH + insulina rápida.

Palabras clave: **Diabetes tipo 2, insulina, tratamiento, costo efectividad, NPH, NPL.**

Cost effectiveness of lispro protamine insulin (NPL) vs. combination of NPH insulin + rapid insulin

SUMMARY

Objective: Pharmacological strategies for the management of patients with type 2 diabetes include lispro protamine insulin (NPL) and NPH insulin + rapid insulin. The cost-effectiveness study addresses the economic and epidemiological aspects in the process of choosing between two or more alternatives. The objective is to determine the cost effectiveness of lispro protamine insulin (NPL) *vs.* combination of NPH insulin + rapid insulin.

Methods: Cost effectiveness study in patients with type 2 diabetes. Alternative 1: lispro protamine insulin (NPL) and alternative 2: NPH insulin + rapid insulin. Sample size 62 per group, simple random sampling technique. Cost (estimated in Mexican pesos) included, unit cost, intensity of use of the service, average cost per input, average cost per service, and cost per type of alternative (including family medicine, laboratory and medication.) Effectiveness was determined with the average glucose results carried out throughout the year. Analysis plan included cost effectiveness analysis and incremental cost effectiveness analysis.

Results: The total average cost of lispro protamine insulin (NPL) and NPH insulin + rapid insulin mixture was $6,146.30 and $2,671.02, respectively. The NPH insulin + rapid insulin mixture alternative has lower cost and greater effectiveness. According to the cost effectiveness analysis, with the NPH insulin + rapid insulin mixture alternative, there was a saving of $159.98 for each milligram of glucose per deciliter comparing to the lispro protamine insulin (NPL) alternative.

Conclusion: According with our results, a better cost-effectiveness ratio was obtained in NPH insulin + rapid insulin.

Key Words: **Diabetes mellitus type 2, insulin, treatment, cost effectiveness.**

Enrique Villarreal Ríos ◆ Zaragoza y 5 de Febrero Colonia Centro Querétaro ◆ Querétaro de Arteaga (México)
enriquevillarrealrios@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica que requiere atención médica permanente para prevenir y disminuir complicaciones. La tipo 2 representa entre el 90 y 95% de los pacientes afectados con esta enfermedad, y frecuentemente no es diagnosticada tempranamente[1,2].

En el año 2017, la Federación Internacional de Diabetes reportó 425 millones de adultos con diabetes en el mundo, localizando a México en el quinto lugar con 12 millones, y se proyectó un aumento a 21,8 millones para el año 2045[3].

Las estrategias farmacológicas para el manejo de esta población contemplan la administración de insulina, que, de acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), se puede prescribir inicialmente cuando el paciente cumple con valores iguales o mayores a 300 mg/dl de glucosa central, así como en pacientes que no llegan a metas terapéuticas adecuadas con los esquemas de vía oral[4].

En los servicios de salud, la insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) es la más utilizada en monoterapia o en conjunto con hipoglucemiantes orales una o dos veces al día, estimando las dosis de acuerdo al peso corporal. La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) así como la ADA, recomiendan combinar NPH con insulina rápida en dosis prandiales para lograr las metas terapéuticas[4,5].

Este régimen es flexible para pacientes con horarios irregulares de alimentación, se puede ajustar las dosis de manera independiente y es de bajo costo, sin embargo, existe la posibilidad de error en la dosificación y el orden al mezclar manualmente las insulinas[6,7].

La insulina premezclada lispro protamina (NPL) compuesta por insulina de acción intermedia e insulina de acción rápida, también recomendada por la ADA y ALAD, permite cubrir las necesidades basales y prandiales en una sola inyección, brindando mayor flexibilidad y comodidad al paciente por no ser necesaria la auto mezcla, tiene eficacia en la reducción de glucosa pero no permite la modificación en la dosificación individual de cada insulina. El uso de esta insulina requiere que los pacientes tengan de preferencia hábitos alimenticios constantes y predecibles, se debe considerar la ganancia de peso y el riesgo de hipoglucemia, en especial en adultos mayores[5-7].

Ambas opciones se utilizan en pacientes con diabetes tipo 2 para lograr metas terapéuticas dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente, considerando el riesgo de hipoglucemia, así como la capacidad del paciente o su cuidador de administrar correctamente la insulina, dependiendo del acceso o no a un monitoreo frecuente, el riesgo de hipoglucemias, la variación en los horarios de comida y la mayor o menor necesidad de flexibilidad en el tratamiento[4,5,7].

La efectividad del manejo farmacológico se establece a través de las metas terapéuticas, usando la glucosa central o hemoglobina glucosilada. La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, propone metas de glucosa central entre 70 a 130 mg/dl, y la ADA entre 80 a 130 mg/dl, sin embargo, se pueden establecer metas individuales de acuerdo a las características, comorbilidades y complicaciones propias de cada paciente. En el adulto mayor se consideran óptimos, niveles de glucemia en ayuno entre 90 a 150 mg/dl y de hemoglobina glucosilada menor a 8%[8-10].

Los costos unitarios en estas dos alternativas varían hasta en 75%, y en un sistema de salud donde se reconoce que los recursos son escasos, es necesario constituir enfoques sistemáticos para la toma adecuada de decisiones que propicien la mejor asignación de recursos a partir de las alternativas con mayor efectividad y menor costo[11].

La evaluación económica en salud y específicamente el análisis costo efectividad, al evaluar de manera conjunta el aspecto económico y el epidemiológico, adquiere importancia al identificar la mejor alternativa posible[12].

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue determinar el costo-efectividad de la insulina lispro protamina (NPL) *vs.* insulina NPH + insulina rápida en el manejo del paciente diabético tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de costo-efectividad en pacientes con diabetes tipo 2 de una Unidad de Medicina Familiar en el Estado de Querétaro, Querétaro, México, con información correspondiente al año 2017.

Se integraron dos alternativas de estudio.

Alternativa 1. Pacientes diabéticos tipo 2, usuarios de insulina lispro protamina (NPL).

Alternativa 2. Pacientes diabéticos tipo 2, usuarios de insulina NPH + insulina rápida.

Se incluyeron pacientes diabéticos, mayores de 18 años, con al menos dos mediciones de glucosa central al año, sin enfermedad renal crónica grado 4 y 5, con índice de masa corporal mayor a 18,5 y que durante todo el año utilizaron los medicamentos señalados.

El tamaño de la muestra (n=62 por grupo) se calculó con la fórmula de dos proporciones, con nivel de confianza de 95% (Z_{alfa}=1,64), poder de la prueba de 80% (Z_{beta}=0,84), asumiendo que la efectividad en el grupo de insulina lispro protamina (NPL) es 40% (P_1=0,40) y la efectividad en el grupo insulina NPH + insulina rápida es 20% (P_2=0,20).

La técnica muestral fue aleatoria simple, empleando como marco muestral el listado de pacientes con diabetes registrados en la unidad médica. El listado de pacientes se enumeró en orden ascendente y paralelamente se eligieron número aleatorios con un programa electrónico; una vez identificado el número aleatorio seleccionado, se acudió al listado de pacientes, en él se identificó el número de afiliación asignado por la Institución de salud; con el número de afiliación se identificó el expediente clínico electrónico y en consecuencia se tuvo acceso a la información. Cuando el paciente elegido no cumplió con los criterios de selección, se tomó al número inmediato superior, hasta identificar al paciente que cumpliera con los criterios, se siguió este procedimiento hasta completar el tamaño de muestra calculado para las dos alternativas de estudio.

Se estudiaron variables sociodemográficas (edad, género, estado civil, ocupación, y escolaridad) y, de salud (índice de masa corporal, estado nutricional, comorbilidades, y tiempo de evolución de diabetes).

Costo de medicina familiar y laboratorio

Costo unitario. Se utilizó la técnica de tiempos y movimientos para identificar el tipo de insumos, el costo de los insumos y la parte proporcional empleada en el proceso de atención del paciente diabético (estimado en pesos mexicanos).

Intensidad de uso. Empleando como referencia el tamaño de muestra y los expedientes seleccionados, se identificó el número de veces que fue utilizado en el último año el servicio de medicina familiar y de laboratorio.

Costo promedio de insumo. La multiplicación del costo unitario por la intensidad de uso, identificó el costo promedio por insumo.

Costo promedio por servicio. La suma de los costos promedio por insumo permitió identificar el costo promedio del servicio de medicina familiar y laboratorio.

Costo de insulina

Costo unitario. Se adoptó el costo unitario por envase (1.000 UI/10ml por envase) identificado en los reportes de compra consolidada (estimado en pesos mexicanos).

Intensidad de uso. En el expediente clínico se identificó la cantidad de insulina empleada por paciente utilizando la técnica de microcosteo.

Costo promedio de insumo. La multiplicación del costo unitario por la intensidad de uso permitió identificar el costo promedio por tipo de insulina.

Costo por tipo de alternativa

La suma del costo promedio de medicina familiar, laboratorio y medicamentos permitió identificar el costo promedio de cada una de las alternativas identificadas.

Efectividad

La efectividad se determinó a partir del promedio de los resultados de glucosa realizados durante todo el año y se midió en mg/dl. También se identificaron puntos de corte para establecer el porcentaje de población controlada en cada alternativa, los cuales fueron de 130, 140 y 150 mg/dl.

La similitud de las alternativas se estableció al momento de realizar el análisis estadístico, en éste se comprobó que las alternativas estaban pareadas por edad, sexo, vida en pareja, escolaridad y ocupación. También se comprobó que las alternativas tenían similitud en el tiempo de evolución de la diabetes y la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas (hipertensión, obesidad, dislipidemia, enfermedad articular degenerativa, enfermedad tiroidea y enfermedad coronaria).

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, porcentajes, prueba de t para poblaciones independientes, prueba de Chi2, análisis costo efectividad y análisis costo efectividad incremental [(costo insulina lispro protamina (NPL)) - (costo insulina NPH + insulina rápida)]/[(efectividad insulina lispro protamina (NPL)) - (efectividad insulina NPH + insulina rápida)].

El expediente clínico electrónico se identificó como la fuente de información, para ello se contó con las autorizaciones respectivas.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación 2201 (COFEPRIS 17 CI 22 014 021) y el Comité de Bioética COMBIOETICA 22 CEI 001 20 18 073, se recibió el número de registro R-2019-2201-004

RESULTADOS

Variables sociodemográficas

Se estudiaron 62 pacientes en la alternativa 1, y 62 pacientes en la alternativa 2, el total de pacientes ingresados al estudio fueron 600, de ellos, por no cumplir los criterios de inclusión, quedaron fuera 476. La edad promedio en la alternativa 1 (insulina lispro protamina (NPL)) fue de 57,66 años ± 12,15 y en la alternativa 2 (insulina NPH + insulina rápida) fue de 56,04 años ± 10,53 (p=0,43); la prevalencia de mujeres fue del 71,0% para la alternativa lispro protamina (NPL) y 54,8% para NPH + rápida (p=0,06); en la primera alternativa, el 72,6% vive en pareja y en la segunda, del 74,2% también tiene esta condición (p=0,83); el 66,1% de la alternativa lispro protamina (NPL) tiene secundaria o menos y el 74,2% de la alternativa NPH + rápida tiene esta misma característica (p=0,32); en la primera alternativa 61,3% cuentan con actividad en el hogar y en la segunda 45,2% también lo realizan (p=0,07).

Variables de salud

El tiempo de evolución de diabetes en la alternativa insulina protamina (NPL) es 13,61 años + 7,4 y en la alternativa NPH + rápida 13,22 años + 5,3 (p=0,74); en la primera, el IMC fue de 32,07±6,10 y en la segunda 31,07±5,50 (t=0,95, p=0,34). La comorbilidad que se presentó más frecuentemente fue hipertensión arterial con 90,3% en ambas alternativas (p=1,00), y la obesidad estuvo presente con 64,5% en la alternativa lispro protamina (NPL) y con 51,6% en la alternativa NPH + rápida (p=0,14). En la tabla 1 se presenta la prevalencia del resto de las comorbilidades.

El costo promedio total de la alternativa lispro protamina (NPL) es $6,146.30 y de NPH + rápida $2,671.02. En la tabla 2 se presenta el costo unitario, el uso promedio y el costo promedio por insumo y por alternativa.

El promedio de glucosa central en la alternativa lispro protamina (NPL) es 181,48 mg/dl y en la alternativa NPH + rápida 159,62 mg/dl. Cuando la efectividad se establece en 140 mg/dl, el 25,8% de la primera alternativa se encuentra por debajo de esta cifra y 46,8% de la segunda alternativa también lo refieren. En la tabla 3 se presenta la efectividad de acuerdo a diferentes escenarios.

Tabla 1. Prevalencia de comorbilidades en la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y en la alternativa insulina NPH + insulina rápida

Característica	Alternativa 1	Alternativa 2	Chi2	p	RM	IC 95%	
	Insulina lispro protamina (NPL)	Insulina NPH + insulina rápida				Inferior	Superior
Hipertensión	90.3	90.3	0.00	1.00	1.00	0.30	3.28
Obesidad	64.5	51.6	2.12	0.14	1.70	0.82	3.50
Dislipidemia	54.7	43.5	3.22	0.07	1.91	0.94	3.91
Enfermedad articular degenerativa	9.7	14.5	0.68	0.40	0.63	0.21	1.89
Enfermedad tiroidea	19.4	8.1	3.34	0.06	2.73	0.90	8.30
Enfermedad coronaria	4.8	8.1	0.53	0.46	0.58	0.13	2.53

Tabla 2. Costo unitario, uso promedio y costo promedio por insumo y total de las alternativas insulina lispro protamina (NPL) e insulina NPH + insulina rápida

Insumo	Costo unitario*	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)		Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida	
		Uso promedio	Costo promedio*	Uso promedio	Costo promedio*
Lispro protamina (envase)	280.23	15.12	4,237.08	0.00	0.00
NPH (envase)	31.54	0.00	0.00	15.30	482.56
Insulina rápida (envase)	36.28	0.00	0.00	8.70	315.64
Glucosa (realizada)	58.44	3.09	180.58	2.77	161.88
Consultas (otorgadas)	196.66	8.79	1,728.64	8.70	1,710.94
Total de costos			6,146.30		2,671.02

*: pesos mexicanos.

Tabla 3. Efectividad para la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y para la alternativa insulina NPH + insulina rápida en diferentes escenarios

Escenario	Efectividad	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)	Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida
130 mg/dl	21.0	38.3
140 mg/dl	25.8	46.8
150 mg/dl	36.1	56.5

*: la efectividad se expresa en porcentajes y corresponde a la población por debajo del valor señalado en el escenario.

La diferencia de costo promedio total entre ambas alternativas es $3,475.28 y la diferencia de efectividad es 21,86 mg/dl. Por lo que la alternativa de NPH + rápida es la que presenta menor costo y mayor efectividad. En la tabla 4 se muestra el análisis costo efectividad para el escenario de 140 mg/dl.

El análisis costo efectividad incremental identifica que con la alternativa insulina NPH + rápida existe ahorro de $158.98 por cada miligramo de glucosa por decilitro en relación a la alternativa de insulina lispro protamina (NPL). En la tabla 5 se presenta el análisis incremental por cantidad de miligramos de glucosa por decilitro.

DISCUSIÓN

En el manejo farmacológico de la población diabética que requiere insulina, se pueden establecer esquemas de tratamiento utilizando las diferentes presentaciones existentes, de acuerdo a las características y metas establecidas individualmente en cada paciente, así como los costos derivados de cada esquema seleccionado.

En el contexto de la evaluación económica se realizaron diferentes análisis de costo efectividad, comparando diferentes presentaciones y tratamientos de insulinas con el objeto de poder seleccionar la mejor opción para los pacientes y para la institución que los atiende. En esto radica la importancia del artículo que aquí se presenta[13-15].

La ADA, establece que el parámetro utilizado para el control metabólico del paciente diabético, es la hemoglobina glucosilada, sin embargo, es una realidad que en una gran parte de las instituciones de salud pública el control se realiza utilizando la glucosa central, esto se puede considerar una debilidad en la práctica de la medicina. Se debe de reconocer que la glucosa central es un referente para adoptar decisiones clínicas y directivas, que impactan en el paciente y en el servicio de salud. En este estudio, que para fines prácticos corresponde a una investigación operativa de servicios de salud, se adoptó la glucosa central con todas las implicaciones que conlleva esto[8-10].

Además de las características sociodemográficas, las alternativas comparadas son similares en el tiempo de evolución del padecimiento, escenario que es favorable para la comparación de costo efectividad que se ha planteado en este trabajo, ya que permite eliminar confusores que incidan en el resultado. La edad reportada en las alternativas estudiadas es diferente a lo señalado en la literatura en torno a estos mismos esquemas de tratamiento, sin embargo, esto no influye en el resultado obtenido[16-19].

Llama la atención que en las alternativas estudiadas la prevalencia de la hipertensión arterial es superior al 90%, evidentemente estos valores son muy superiores a la prevalencia de hipertensión en pacientes diabéticos, la cual se reporta alrededor del 40 al 60%, si se trata de explicar esta diferencia se tendría que entender que las alternativas aquí seleccionadas incluyen pacientes de difícil control y se podría asumir sin que se pueda comprobar, que esta característica modifica el comportamiento de las comorbilidades asociadas a la diabetes, específicamente la hipertensión, lo cual sería objetivo de otro estudio[20,21].

El análisis económico identifica un mayor costo de la insulina lispro protamina (NPL), y esta opción también se identifica como la de menor control metabólico, esta tendencia se mantiene en el análisis de costo efectividad, en éste, la opción insulina NPH + rápida es la que reporta mejor relación, lo cual indicaría que es la recomendable en este tipo

Tabla 4. Costo efectividad de la alternativas de estudio para el escenario 140 mg/dl

Efectividad (porcentaje controlado)	Costos (pesos mexicanos)	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)*	**Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida***
10	2,382.29	570.73
20	4,764.57	1,141.46
25.8	**6,146.30**	1,472.48
30	7,146.86	1,712.19
40	9,529.15	2,282.92
46.8	11,146.10	**2,671.02**
50	11,911.43	2,853.65
60	14,293.72	3,424.38
70	16,676.00	3,995.11
80	19,058.29	4,565.84
90	21,440.58	5,136.57
100	23,822.86	5,707.31
Costo (pesos mexicanos)	**Efectividad (porcentaje controlado)**	
	Alternativa 1 Insulina lispro protamina (NPL)	**Alternativa 2 Insulina NPH + insulina rápida**
1000	4.20	17.52
2000	8.40	35.04
2671.02	11.21	46.80
3000	12.59	52.56
4000	16.79	70.09
5000	20.99	87.61
5500	23.09	96.37
5700	23.99	99.87

*: pesos mexicanos.

de pacientes. En la literatura, los reportes señalan que la insulina lispro portamina (NPL), ofrece mejor control metabólico y tambien señala que es la más costosa, sin embargo, no existen estudios de costo efectividad donde se haga la comparación conjunta de la parte clínica y económica que el autor haya encontrado en la literatura. En este estudio lo que se demuestra es que la insulina NPH + insulina rápida, comparada con insulina lispro protamina (NPL), tiene una mejor relación costo efectividad. Esta tendencia se reafirma cuando se realiza el analisis costo efectividad incremental[6,13,22].

CONCLUSIÓN

Ante este escenario y concientes del tamaño de población estudiado, se podría señalar que para los pacientes con las carcterísticas aquí descritas, la opción de manejo desde la perspectiva costo efectividad corresponde a la insulina NPH + rápida, sin embargo, un mayor número de estudios donde pueda ser multicéntrico y con un tamaño poblacional mucho mayor, harían falta para llegar a una conclusión reforzada.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42 (supplement 1):S1-S2. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S1. https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42 (supplement 1):S13-S28. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13. https://doi.org/10.2337/dc19-S002.
3. International Diabetes Federation. The global picture. Chapter 3. IDF Diabetes atlas. Eighth edition, 2017. p.40-65. [consultado 15 marzo 2019]. Disponible en: http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42 (supplement 1):S90-S102. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90. https://doi.org/10.2337/dc19-S009.
5. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. ALAD. 2013;73-88 [consultado 6 marzo 2019]. Disponible en: http://www.revistaalad.com/pdfs/Guias_ALAD_11_Nov_2013.pdf.
6. Liu G, Dou J, Pan Y, Yan Y, Zhu H, Lu J, et al. Comparison of the effect of glycemic control in type 2 diabetes outpatients treated with premixed and basal insulin monotherapy in China. Front Endocrinol. 2018 9:639. [consultado 12 marzo 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215808/. doi:10.3389/fendo.2018.00639.
7. Howard JY, Watts SA. Bolus insulin prescribing recommendations for patients with type 2 diabetes mellitus. Federal Practitioner. 2017;34(8):S26-S31

Tabla 5. Costo efectividad incremental de la alternativa insulina lispro protamina (NPL) y alternativa insulina NPH + insulina rápida

Miligramos de glucosa por decilitro	Costo (pesos mexicanos)
1	158.98
2	317.96
3	476.94
4	635.92
5	794.89
6	953.87
7	1,112.85
8	1,271.83
9	1,430.81
10	1,589.79
11	1,748.77
12	1,907.75
13	2,066.73
14	2,225.71
15	2,384.68
16	2,543.66
17	2,702.64
18	2,861.62
19	3,020.60
20	3,179.58
21	3,338.56
22	3,497.54

[consultado 5 febrero 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375528/pdf/fp-34-10s-s26.pdf.
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010 Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. Segunda Sección. Diario Oficial. 2010 (23 de noviembre). [consultado 11 enero 2019]. Disponible en: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/dirgral/marco_juridico/normas/nom_14.pdf.
9. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42 (supplement 1):S61-S70. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S61. https://doi.org/10.2337/dc19-S006.
10. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42 (supplement 1):S139-S147. [consultado 4 marzo 2019]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S139. https://doi.org/10.2337/dc19-S012.
11. Villanueva-Egan LA, Lezana-Fernández MA. La importancia de la economía en las decisiones clínicas. (Part 1). Rev Conamed. 2014;19(3):128-131. [consultado 5 febrero 2019]. Disponible en: http://132.248.9.34/hevila/RevistaCONAMED/2014/vol19/no3/4.pdf.
12. Santamaría-Guasch C. El papel de la economía de la salud en nuestro camino hacia la cobertura universal. Conamed. 2015;20(2):70-73. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2015/con152d.pdf.
13. Farshchi A, Oskuee M, Rashed M, Aghili R, Kebriaeezadeh A, Esteghamati A. Biphasic insulin aspart 30 vs. nph plus regular human insulin in type 2 diabetic patients: A cost-effectiveness study. BMC Endocrine Disorders. 2016;16(1):35-44. [consultado 9 enero 2019]. Disponible en: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899904/pdf/12902_2016_Article_116.pdf.doi: 10.1186/s12902-016-0116-8.
14. Souza M, Vilela JP, Coelho EL, Rocha L, Régis L. Cost-effectiveness of insulin analogs from the perspective of the brazilian public health system. Braz. J. Pharm. Sci. 2017;53(3):1-8. [consultado 5 febrero 2019]. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/bjps/v53n3/2175-9790-bjps-53-03-e00178.pdf. http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902017000300178.
15. Moucheraud C, Lenz C, Latkovic M, Wirtz VJ. The costs of diabetes treatment in low -and middle-income countries: a systematic review. BMJ Glob Health. 2019;4:e001258:1-12. [consultado 2 febrero 2019]. Disponible en: https://gh.bmj.com/content/bmjgh/4/1/e001258.full.pdf. doi: 10.1136/ bmjgh-2018-001258.
16. Nabrdalik K, Kwiendacz H, Sawczyn T, Tomasik A, Kukla M, Masierek M, et al. Efficacy, safety, and quality of treatment satisfaction of premixed human and analogue insulin regimens in a large cohort of type 2 diabetic patients: progens benefit observational study. International Journal of Endocrinology. 2018;1-8. [consultado 7 enero 2019]. Disponible en: https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/6536178/. https://doi.org/10.1155/2018/6536178.
17. Sheu W, Ji L, Lee W, Jabbar A, Han J, Lew T. Efficacy and safety of premixed insulin analogs in Asian patients with type 2 diabetes: A systematic review. J Diabetes Investig. 2017;8:518-534. [consultado 7 marzo 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497049/pdf/JDI-8-518. pdf. doi:10.1111/jdi.12605.
18. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. Diabet Med. 2017;34(12): 1728-1736. [consultado 7 marzo 2019]. Disponible en: https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945928. doi: 10.1111/dme.13518.
19. Levin P, Fan T, Song X, Nero D, Davis B, Chu BC. Comparing clinical outcomes and costs for different treatment intensification approaches in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin: adding glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus adding rapid-acting insulin or increasing basal insulin dose. Endocr Pract. 2017;23(11):1316-1324. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816532. doi: 10.4158/EP171769.OR.
20. Jovanovic L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS. Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. Aging Clin Exp Res. 2014;26(2):115-121. [consultado 2 marzo 2019]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3955127/pdf/40520_2013_Article_140.pdf. doi: 10.1007/s40520-013-0140-8.
21. Levin P, Zhou S, Durden E, Farr AM, Gill J, Wei W. Clinical and economic outcomes associated with the timing of initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with oral antidiabetic drugs. Clin Ther. 2016; 38(1):110-121. [consultado 9 marzo 2019]. Disponible en: https://core.ac.uk/download/pdf/82417526.pdf. http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.11.011.
22. Svensson AM, Lak V, Fard MP, Eliasson B. Total costs of basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naive type 2 diabetes patients: register-based observational study in clinical practice. Clin Diabetes Endocrinol. 2015;1(1):1-6. [consultado 18 febrero 2019]. Disponible en: https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40842-015-0017-1. http://dx.doi.org/10.1186/s40842-015-0017-1.

Factors of the development of pharmaceutical care in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM)

Calvo EG[1,2], Alvarez-Risco A[3], Del-Aguila-Arcentales S[4,5], Diaz-Risco S[6]
1 Sanatorio de los Arcos (Argentina)
2 Unidad Asistencial Dr. César Milstein (Argentina)
3 Universidad de San Martin de Porres (Perú)
4 Universidad Nacional de la Amazonia Peruana (Perú)
5 Escuela Nacional de Marina Mercante "Almirante Miguel Grau" (Perú)
6 Centro de Fertilidad Cajamarca (Perú)

Fecha de recepción: 23/06/2019 - Fecha de aceptación: 25/11/2019

SUMMARY
Aim: To describe the factors for the development of pharmaceutical care (PCare) in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of structural equations through partial least squares, using information from community pharmacists.
Methods: Data was collected from pharmacists of Buenos Aires city between March and April 2018 using an anonymous questionnaire. It was surveyed 350 pharmacists. Data was analyzed trough structural equation modeling using the partial least squares method (PLS-SEM) with SmartPLS v3.2 software. Three dimensions included in the questionnaire were evaluated by exploratory factor analysis.
Results: Pharmacists expressed in questionnaires that the money (payment for the service), space in the community pharmacy, PCare training and communication training were the main factors reported. According to structural model, the training in PCare have a positive influence of 0.329 to the skills of pharmacists. The training in PCare have a positive influence of 0.333 to the sources of the community pharmacies. The skills in PCare have a positive influence of 0.229 to PCare practice in the community pharmacies. The sources of the community pharmacies have a positive influence of 0.117 to PCare practice in the community pharmacies.
Conclusion: In the community pharmacies Buenos Aires, Argentina exists different factors of the development of PCare that need different efforts and strategies to be overcome.

Key Words: **Pharmaceutical care, community pharmacy, Argentina, structural equation modeling, PLS-SEM.**

Factores para el desarrollo de la atención farmacéutica en farmacias comunitarias en Buenos Aires, Argentina, a través del modelo de ecuaciones estructurales mediante mínimos cuadrados parciales (PLS-SEM)

RESUMEN
Objetivo: Describir los factores para el desarrollo de la atención farmacéutica (AF) en farmacias comunitarias en Buenos Aires, Argentina, a través del modelo de ecuaciones estructurales mediante mínimos cuadrados parciales, utilizando información de farmacéuticos comunitarios.
Métodos: Los datos se obtuvieron de los farmacéuticos de la ciudad de Buenos Aires entre marzo y abril de 2018 mediante un cuestionario anónimo centrado en las barreras percibidas para la implementación de AF. Se encuestó a 350 farmacéuticos. Los datos se analizaron mediante modelos de ecuaciones estructurales utilizando el método de mínimos cuadrados parciales (PLS-SEM, por sus siglas en inglés *partial least squares structural equation modeling*) con el software SmartPLS v3.2. Se evaluaron tres dimensiones incluidas en el cuestionario mediante análisis factorial exploratorio.
Resultados: Las principales barreras reportadas fueron la falta de dinero (pago por el servicio), la falta de espacio suficiente en la farmacia de la comunidad, la falta de capacitación en AF y la falta de capacitación para comunicarse con los pacientes. Según el modelo estructural, la falta de capacitación en AF tiene una influencia positiva de 0.329 en la falta de habilidades de los farmacéuticos. La falta de capacitación en AF tiene una influencia positiva de 0.333 en la falta de fuentes de las farmacias comunitarias. La falta de habilidades en AF tiene una influencia positiva de 0.229 a la práctica de AF en las farmacias comunitarias. La falta de fuentes de las farmacias comunitarias tiene una influencia positiva de 0.117 para la práctica de AF en las farmacias comunitarias.
Conclusión: En las farmacias comunitarias de Buenos Aires, Argentina, existen diferentes barreras para la implementación de la AF que necesitan diferentes esfuerzos y estrategias para superar.

Palabras clave: **Atención farmacéutica, farmacia comunitaria, Argentina, ecuaciones estructurales, PLS-SEM.**

Aldo Alvarez-Risco ◆ Av. Las Calandrias 151 Santa Anita ◆ Lima (Perú)
aalvarezr@usmp.pe

INTRODUCTION

Community pharmacists have the main role in the health system to provide care to different kind of patients. Academic literature confirms the benefits of pharmaceutical care to the patients[1-5]. However, in spite of the evidence of positive outcomes, the implementation of PCare is still a hard task, specifically when all aspects related to the health system, patients, other health professionals and, the performance of pharmacists are not reviewed. Factors of development in few countries also have been described in the literature, and it can be recognized that the factors are not the same between different countries. Studies developed previously found some factors to the provision of PCare such as poor prescription[6], the need for pharmaceutical care teaching[7], discrepant attitudes of physician/ nurses[8] between others. It is important to analyze what is the real situation of a healthcare system to create innovative strategies for PCare implementation[9]. The present work used a modeling to establish what is the effect size of each factor (instead of just describing what they are) because in this way those factors that have a greater influence can be prioritized in the implementation strategies that are formulated in the future.

It was used PLS due to some specific reasons[10]:

a. PLS is particularly suitable for data analysis during the early stage of theory development where the theoretical model and its measures are not well-formed.

b. The objective of PLS is an explanation of the relationships and prediction of the criterion variables of the model.

c. PLS is a more rigorous approach compared to correlation and regression analyses.

d. PLS is more appropriate for the exploratory nature of a study.

e. The PLS method is more robust since its does not require either a large sample or normally distributed data.

In Argentina, there is the Law of Pharmacies[11], which is the normative document ruling to pharmaceutical activity and that was approved on 1987. More currently was realeased the Good Practice in Community Pharmacies[12]. developed for Argentinian regulatoty agency (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT). The most important issues that influence the community pharmacy practice in Argentina is the Integral Program of Medical Assitance (Programa de Asistencia Médica Integral - PAMI in Spanish), created in 1971 and focused to provide medicines to veterans population.

Aim of the study

To describe the factors for the development of pharmaceutical care (PCare) in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, through the model of structural equations through partial least squares, using information from community pharmacists.

Current study question established was: which are the factors of development of PCare in community pharmacist in Buenos Aires, Argentina are? Also, it is proposed the following set of hypotheses:

Main hypothesis

The training of pharmacists in PCare, mediated by the skills of pharmacists in PCare for PCare practice, has a positive correlation on PCare practice.

Specific hypothesis

H1. The training of pharmacists in PCare has a positive correlation to the skills of pharmacists in PCare.

H2. The skills in PCare of pharmacists has a positive correlation to PCare practice.

H3. The sources in community pharmacies for PCare has a positive correlation to PCare practice.

The term "positive correlation" is used in statistic measurement to describe the direct relation between two variables (it means when the first variable increase, the second variable increase too and vice versa. It must not be confused with good impact in the clinical outcomes of the patients).

METHOD

Setting

Data in this cross-sectional study were derived from a pharmacist survey conducted in community pharmacies in Buenos Aires. It was a descriptive study because the study explains the characteristics of the sample; the study is correlational because it is established the relations between factors. The study was prospective because the information was not available in any database o report so current study obtained new information.

Sample selection

It was planned to collect the data of 300 pharmacists who work in community pharmacies to conduct face-to-face surveys with a questionnaire elaborated by the authors. The selection criteria were to evaluate the community pharmacies which the pharmacist was working during the visit to collect information. At the time of the study, the population of Buenos Aires was 2.89 million, and there were 1897 community pharmacies. Approximately 55% of pharmacists work in community pharmacies. The sample size was estimated for 95% of confident and 5% of error. Formula calculation mentioned 320 pharmacists but we obtained data from 350 community pharmacies for a 4.8% of error. The pharmacists surveyed self-completed the questionnaires in the presence of the interviewer.

Questionnaire development

For the current study, it was used adaptation of the questionnaire developed by Megralian *et al.*[13]. The instrument comprised two sections. The first section captured demographic information as sex, age, education level, year of experience and their position in the pharmacy. The second part included a 5-point Likert scale, where 1=strongly agree and 5=strongly disagree. It was tested 10 items, distributed in their independent variables: Training, skills and sources and one dependent variable: PCare practice.

Training
The clinical training towards pharmacotherapy follow-up.
The training towards communication.
The training towards social pharmacy.
Skills
The skills for the evaluation of pharmacotherapy.
The pharmacists' documentation skills.
The of management skills.
Sources
Money to pay for the service.
The space in the community pharmacies.
PCare practice
I usually give information about the use of medications.
I usually report the adverse reactions found.

Figure 1. Research model designed by authors

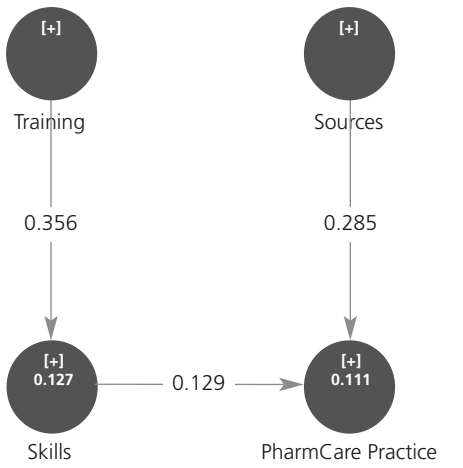
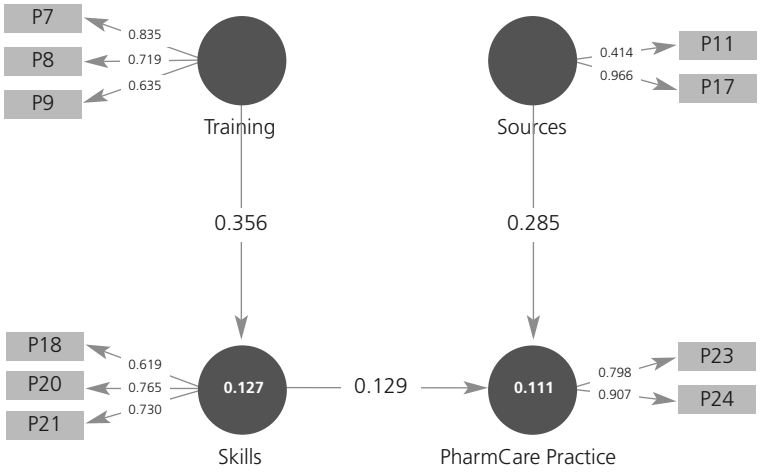


Figure 2. Research model tested



For the scale validation, internal consistency was measured using Cronbach's alpha which values are considered adequate when a dimension has a factor loading greater than 0.707 as expressed by Carmines & Zeller[10]. At this stage, during the development of the questionnaire, the Cronbach's alpha values of each dimension were 0.781, 0.883, 0.774 and 0.865, so it did not need changes in items of questionnaire.

Research model

For the current study, it was designed a research model to be evaluated. Figure 1 shows the research model. The present model was used to analyze a multivariate relationship of factors because of this mod we can know the influence that the independent variable has, through the mediating variables, on the dependent variable.

Validation with PLS-SEM[10]

Using partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM) was evaluated the validity of construct and discriminant and, internal consistency by the composite reliability. SmartPLS statistical package is used to calculate the factorial structure of the indicators, using partial least squares. PLS-SEM aims to predict the latent variables by estimating partial least squares (PLS) and principal component analysis (PCA). In a PLS model, the individual reliability of the indicators is assessed by examining the load between each indicator and dimension, accepting as reliable those above 0.40 loads for exploratory studies. For internal consistency reliability composite reliability should be 0.7 or higher. If it is an exploratory research, 0.6 or higher is acceptable.

Data collection

Between March and April 2018, 350 self- administered questionnaires were delivered to community pharmacists in Buenos Aires city. Questionnaires anonymous were delivered which included an informed consent for each participant. The pharmacists surveyed self-completed the questionnaires in the presence of the interviewer.

Ethical considerations

Protocol of study was approval by the Universidad Internacional Iberoamericana. Informed consent was obtained from each participant of current study, following in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association.

Statistical analysis

A descriptive analysis and reliability were conducted using SPSS 24. Also, data was analyzed trough structural equation modeling using the partial least squares method with SmartPLS 3.2

RESULTS

350 questionnaires were fulfilled. Regarding the pharmacists who answered the survey, 71.72% were women. The average age of the pharmacists was 42.77 years (SD: 11.95). Most of the participating pharmacists had on average more than 12.1 years (SD: 8.46) of experience as community pharmacists.

More than 50% of the participants chose the "strongly agree" and "agree" alternative for items that included:

a. Money to pay for the service.
b. The space in the community pharmacy.
c. The training in PCare.
d. The training towards communication.

Evaluation of hypotheses

Considering the relation showed in figure 2, we evaluated the hypotheses proposed.

H1: The training of pharmacists in PCare has a positive correlation to the skills in PCare of pharmacists

The training in PCare have a positive correlation of 0.356 to the skills of pharmacists. The training in PCare explains 12.7% de the skills in PCare of pharmacists ($p<0.01$).

H2. The skills in PCare of pharmacists has a positive correlation to PCare practice

The skills in PCare have a positive correlation of 0.129 to PCare practice in the community pharmacies ($p<0.01$). The skills in PCare explains 11.1% de the skills in PCare of pharmacists ($p<0.01$).

H3. The sources in community pharmacies for PCare has a positive correlation to PCare practice

The sources of the community pharmacies have a positive correlation of 0.285 to PCare practice in the community pharmacies. The skills together with sources explains 11.1% of the PCare Practice ($p<0.01$).

Main hypothesis

The training of pharmacists in PCare, mediated by the skills of pharmacists in PCare for PCare practice, has a positive correlation on PCare practice.

The training of pharmacists in PCare, mediated by the skills in PCare of pharmacists has a positive correlation on PCare practice. The skills together with the sources explain 11.1% of the PCare practice ($p<0.01$).

DISCUSSION

Previous outcomes found different factors to the provision of PCare, as in the case of the study developed in Belgium by Binakaj y Stojkov[14] who found the need of mental health training to provide pharmaceutical care in patients with depression. El Hajj *et al.*[15] in Qatar show that the main factors are the difficulty in accessing the patient's medical information, as well as the lack of staff and time. The research of Ibrahim & Scott[16] in community pharmacies in Sudan shows among the main factors to performance of PCare the lack of support of physicians, lack of qualified personnel, lack of professional standards, lack of specific training and lack of remuneration. In the case of the current research, reviewing each dimension in detail, it can be evidenced that in the resource domain, both the payment for the service and the space are the main factors. The training of the public towards pharmaceutical services is the biggest factor that has been reported, not surprising because the activities of pharmacists are usually not promoted compared to other professionals, for which the population is fully aware of their functions. Communication limitations were also reported, but with less importance, from a professional orientation towards patients and clinical training. The communication experience for the implementation of PCare has been reviewed as well as the improvement strategies[17]. The service inspiration of pharmacists is an issue to be evaluated since it is possible that, despite working in a community pharmacy, pharmacists may be only focused on the products they sell and not to the patients they serve. Educational gaps are a constant in several countries since undergraduate training often lacks hours of practical training to solve patients' clinical problems. Although pharmacists are in charge of pharmacy management, the incorporation of a specialized service such as PCare implies a greater responsibility and a more detailed control of the management of the patients that we are quoting and who are following up. One aspect that is striking is that the communicational skills of pharmacists are not considered important, implying that there is good communication with the patients. The communication skills of the pharmacists can be used to communicate to patients about personalized services to optimize the use of medications. Inappropriate evaluation and promotion to develop pharmaceutical care, national health structure and legal limitations were identified as important limitations to the provision of PCare.

The use of the technique of structural equation analysis allows us to establish an effect size that makes it possible to show which variables are more important to explain the dependent variable. As shown in the results, the training of pharmacists has an important influence on skills (0.356) and these skills have an influence (0.129) on the practice of pharmaceutical care. This leads to raise the urgent need to increase and improve the training of pharmacy students (future pharmacists) and pharmacists who are already working, in order to optimize the clinical services that are required to provide patients. It is also important to mention that resources have an influence (0.285) on the practice of pharmaceutical care, since physical spaces and access to data sources are fundamental for the service to patients.

This result explains that it is perceived among the pharmacists surveyed that although it is an individual issue for the development of services towards patients, aspects at the level of the health structure, as well as the absence of specific norms that support clinical services, are crucial to improve clinical outcomes in patients.

All the information that has been evaluated in the research serves to know what are the reasons why pharmacists do not provide pharmaceutical care services. Policymakers need to know the barriers and at the same time they need to know the advantages offered by pharmaceutical care, which is widely described in the literature on different diseases such as diabetes[18], COPD[19], dermitis[20], HIV/AIDS[21], hepatitis C[22] and others. Also, there are evidences for type of patients in relation to age as neonatal[23] and older people[24].

CONCLUSION

Pharmacists in community pharmacies in Buenos Aires, Argentina, estimated that lack of money (payment for the service), lack of enough space in the community pharmacy, lack of PCare training and lack of training to communicate to patients were the main barriers reported. These aspects should be addressed by both health system regulators and pharmacy faculties to generate changes that, although they will take years to be perceived in the system, need to be initiated in the short term to optimize clinical outcomes in the patients using medication.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Cazarim MS, Freitas O, Penaforte TR, Achcar A, Pereira LRL. Impact assessment of pharmaceutical care in the management of hypertension and coronary risk factors after discharge. PloS One. 2016;11(6):e0155204. doi: 10.1371/journal.pone.0155204.
2. Alvarez-Risco A, Quiroz-Delgado D, Del-Aguila-Arcentales S. Pharmaceutical care in hypertension patients in a peruvian hospital. Indian J Public Health. 2016;7(3):183-188.
3. Xin C, Ge X, Zheng L, Huang P. Evaluation of pharmaceutical care in a diabetes ward from China: a pre-and post-intervention study. Int J Clin Pharm. 2014;36:963-8.
4. Domingues EA, Ferrit-Martín M, Calleja-Hernández MÁ. Impact of pharmaceutical care on cardiovascular risk among older HIV patients on antiretroviral therapy. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):52-60. DOI: 10.1007/s11096-016-0387-1.
5. Silveira MPT, Guttier MC, Page K, Moreira LB. Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIVinfected patients in Southern Brazil. AIDS Behav. 2014;18(Suppl 1):S75-84.
6. Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S. Errores de prescripción como barrera para la Atención Farmacéutica en establecimientos de salud públicos: Experiencia Perú. Pharm Care Esp. 2015;17(6):725-731
7. Aburuz S, et al. Pharmaceutical care in a community-based practice setting in Jordan: where are we now with our attitudes and perceived barriers? Int J Pharm Pract. 2012;20:71-79.
8. Acheampong F, Anto BP. Percieved barriers to pharmacist engagement in adverse drug event prevention activities in Ghana using semi-structured interview. BMC Health Serv Res. 2015;15(1):361.
9. Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales. Pharmaceutical care in Latin America. The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care, 183-190.
10. Rojas-Osorio M. y Alvarez-Risco A. Intention to Use Smartphones among Peruvian University Students. International Journal of Interactive Mobile Technologies (iJIM) 2019;13(3):40-52. https://doi.org/10.3991/ijim.v13i03.9356.
11. Ministry of Health of Argentina. (1987). Law of Pharmacies. Available from:

http://www.gob.gba.gov.ar/legislacion/legislacion/l-10606.html [Last retrieved on 2019 Jul 16].
12. ANMAT (2003). Good Practice in Community Pharmacies. Available from: http://www.anmat.gov.ar/fna/buenas_practicas_farmac_farmacia_oficinal.pdf [Last retrieved on 2019 Jul 16].
13. Mehralian G, Rangchian M, Javadi A, Peiravian F. Investigation on barriers to Pharmaceutical care in Community pharmacies: a structural equation model. Int J Clin Pharm. 2014;36(5):1087-94. doi:10.1007/s11096-014-9998-6.
14. Binakaj Z, Stojkov S. Pharmaceutical Care of the Patients Suffering from Depression. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2016;6(2):253-260
15. El Hajj MS, Al-Saeed HS, Khaja M. Qatar pharmacists' understanding, attitudes, practice and perceived limitations related to providing pharmaceutical care. Int J Clin Pharm. 2016;38(2):330-43. doi: 10.1007/s11096-016-0246-0.
16. Ibrahim A, Scott J. Community pharmacists in Khartoum State, Sudan: their current roles and perspectives on pharmaceutical care implementation. Int J Clin Pharm. 2013:35(2):236-43. doi: 10.1007/s11096-012-9736-x.
17. Alvarez-Risco A, Del-Aguila-Arcentales S, Stevenson JG. Pharmacists and mass communication for implementing pharmaceutical care. Am J Pharm Benefits. 2015;7(3):e125-e126.
18. Abdulrhim SH, Saleh RA, Hussain M AM, Al Raey H, Babiker AH, Kheir N, & Awaisu A. (2019). Impact of a collaborative pharmaceutical care service among patients with diabetes in an ambulatory care setting in Qatar: A multiple time series study. Value in health regional issues. 19, 45-50.
19. Nguyen TS, Nguyen TLH, Van Pham TT, Hua S, Ngo QC, & Li SC. (2019). Impact of pharmaceutical care in the improvement of medication adherence and quality of life for COPD patients in Vietnam. Respiratory Medicine. 153,31-37.
20. Koster ES, Philbert D, Wagelaar KR, Galle S, & Bouvy ML. (2019). Optimizing pharmaceutical care for pediatric patients with dermatitis: perspectives of parents and pharmacy staff. International journal of clinical pharmacy. 1-8.
21. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Castro-Iglesias Á, Mena-de-Cea Á, Rodríguez-Osorio I, Pernas-Souto B, & Martín- Herranz I. (2019). Teleconsultation for the pharmaceutical care of hiv outpatients in receipt of home antiretrovirals delivery: clinical, economic, and patient-perceived quality analysis. Telemedicine and e-Health. 25(5),399-406.
22. de Sevilla MÁCF, Úbeda MG, Benito MH, García-Cabrera E, García BM, Pozo MT, & Iglesias-Peinado I. (2019). Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. International Journal of Clinical Pharmacy. 41(2),488-495.
23. Krzyzaniak N, Pawłowska I, Pawłowski L, Koci I, & Bajorek B. (2019). Pharmaceutical care in the neonatal intensive care unit: Perspectives of Polish medical and pharmacy students. Currents in Pharmacy Teaching and Learning. 11(4),361-372.
24. Alhusein N, Killick K, Macaden L, Smith A, Stoddart K, Taylor A,& Watson MC. (2019). "We're really not ready for this": A qualitative exploration of community pharmacy personnel's perspectives on the pharmaceutical care of older people with sensory impairment. Disability and Health Journal. 12(2),242-248.

Preparación de Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable

para administración subcutánea o intravenosa

Administración SUBCUTÁNEA (SC)

***Bortezomib STADA 2,5 mg/ml solución inyectable* está preparado para su uso por vía subcutánea.**

No necesita dilución.

Contiene un volumen de 1,4 ml de solución con una **concentración final de 2,5 mg/ml.**

Administración INTRAVENOSA (IV)

Es necesario diluir *Bortezomib STADA 2,5 mg/ml* antes de su uso por vía intravenosa.

Dilución: añadir **2,1 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %** (9 mg/ml) utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial.

Tras la dilución, el volumen del vial es de 3,5 ml de solución con una **concentración final de bortezomib de 1,0 mg/ml.**

- Tenga especial cuidado al calcular el volumen necesario para administrar la dosis correcta.
  El volumen calculado para la administración SC es menor que el volumen calculado para la administración IV.
- Para evitar errores, las **jeringas** para la administración **SC o IV deben estar marcadas de manera distinta.**
- **Uso exclusivo para la administración SC o IV. No debe ser administrado por otras vías.**
- Puesto que carece de conservantes, la solución inyectable debe ser usada inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución durante un periodo de 8 horas a 25°C conservado en el vial original y/o jeringa de polipropileno. No es necesario proteger la solución de la luz.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en https://www.notificaRAM.es

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2019

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es
Para una información más completa consulte la Ficha Técnica disponible en el centro de información online de medicamentos de la AEMPS: https://cima.aemps.es

Daños citogenéticos generados por el uso de metrotrexate para tratamiento de artritis reumatoidea

Jiménez Madrid JH, Lucumí Moreno A
Investigador asociado y profesor titular. Laboratorio de Genética y Biología Molecular. Área de Ciencias Básicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Libre. Seccional Cali (Colombia)

Fecha de recepción: 19/06/2019 - Fecha de aceptación: 03/09/2019

RESUMEN

Objetivo: Determinar los daños citogenéticos generados por el uso de metrotrexate para tratamiento de artritis reumatoidea.

Metodología: Nuestra experiencia en el uso del metotrexate para sincronización celular como retardante del ciclo celular en fase "S" y su posterior inhibición por competencia con la bromodeoxiuridina en la obtención de cromosomas con bandas "R" de replicación, nos indujo a realizar este estudio citogenético utilizando linfocitos de sangre periférica cultivados en medio PB-Max durante 72 horas, provenientes de una paciente de 46 años de edad, con diagnóstico médico de artritis reumatoidea, tratada con metotrexate durante un mes.

Resultados: Clínicamente la paciente presentó inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y hombro izquierdo, con impedimento para flexionar el dedo anular de la mano derecha, además de dolor que impide el movimiento de las mismas articulaciones, en ocasiones y debido al dolor no se puede levantar sin ayuda de su lecho.

El resultado del análisis citogenético convencional, indicó que de 50 células analizadas, 23 (46%) presentaron cariotipo normal; 17 (34%) muestran aneuploidías de los diferentes grupos cromosómicos del cariotipo humano incluido el (X) y 10 (20%) de polimorfonucleares anormales.

Se discute la etiología génica del control molecular del ciclo celular, pensando en que los hallazgos mencionados, estarían más direccionados a los ciclos aberrantes de duplicación del centrosoma y del huso mitótico en general, así como a la alteración parcial de la síntesis del ADN y el ARN, causados probablemente por la acción del metotrexate, lo cual se ve reflejado en que los hallazgos aneuploídicos en el cariotipo son al azar, sin comprometer en particular cromosomas de un grupo determinado.

Conclusiones: Se sugiere a los médicos tratantes tener en cuenta alguna directriz en el protocolo terapéutico, relacionada con la cronicidad y el monitoreo citogenético durante el tratamiento con este medicamento.

Palabras clave: **Artritis reumatoidea, metotrexate, aneuploidías, polimorfonucleares, centrosomas, proteosomas, microtúbulos, grupos cromosómicos.**

Cytogenetic damage generated by the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis

SUMMARY

Objective: To determine the cytogenetic damages generated by the use of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis.

Methods: Our experience in the use of methotrexate for cell synchronization as a retarder of the "S" phase cell cycle and its subsequent inhibition by competition with bromodeoxyuridine in obtaining chromosomes with "R" bands of replication, induced us to perform this cytogenetic study using peripheral blood lymphocytes cultured in PB-Max medium for 72 hours, from a 46-year-old patient, with a medical diagnosis of rheumatoid arthritis, treated with methotrexate for one month.

Results: Clinically the patient presented inflammation articulations of left hand fingers and left shoulder, with impediment flex of the annular finger right hand, besides she has pain that prevent the movement of the same articulations, in occasions and because of this problem she cannot get up without help.

The conventionally cytogenetic analysis, shows that of the 50 analyzed cells, 23 (46%) presents normal karyotype; 17 (34%) presents aneuploidies of the chromosomic different groups including de (X) chromosome, and 10 (20%) of abnormal polymorphonuclear.

We discuss the genetic etiology of the biology cellular control, keep in mind that mentioned findings are preferentially directed due to aberrant cycles of centrosome duplication and mitotic spindle in general, as well as the partial disturbance of the ADN and ARN synthesis, probably caused by methotrexate action, this fact that is reflected in the aneuploidy findings in the karyotype are to random, without compromise of any particular chromosome of the determined group.

Conclusions: It is suggested to the treating doctor should really take implement some rule in the therapeutic protocol of corresponding management, relationed with the chronicity and cytogenetic monitoring during the treatment with this medicine.

Key Words: **Rheumatoid arthritis, methotrexate, aneuploidies, polymorphonuclear, centrosome, proteasome, microtubules, chromosomic group.**

Armando Lucumí Moreno ◆ **Carrera 15ª #19-70 Jamundí (Colombia)**
arlumo3@gmail.com

ANTECEDENTES

La proliferación celular es el resultado de la activación del ciclo celular y la entrada en él no es un proceso autónomo, sino que requiere de la puesta en marcha de una serie de mecanismos específicos. Así, Smith KA (1990)[1] establece que existe también una regulación extracelular liderada por proteínas que se unen a receptores de membrana con actividad de tirosina-quinasa. Bos JL (1997)[2] agrega que las proteínas codificadas por el gen RAS (11p15.5) se localizan en la cara interna de la membrana celular y se diferencian entre sí principalmente por la secuencia aminoacídica de su región hipervariable c-terminal. Rodriguez Fragoso L *et al.* (2004)[3] publicaron que en un ciclo la célula se divide en dos y cada una de las células formadas cuenta con los elementos estructurales y funcionales que le permiten repetir el proceso de crecimiento y división. Sin embargo, para que esto suceda se necesita la replicación del genoma, la distribución equitativa de la masa celular y una segregación precisa de los cromosomas. Estos autores refirieron además que las células normales tienen la capacidad de interrumpir el ciclo celular cuando ocurre un daño y se afecta la maquinaria bioquímica o la información genética involucrada en el ciclo, tales interrupciones pueden ocurrir en las fases G1, S, G2 y M.

Visser K *et al.* (2009)[4] establecieron que el metotrexate es el fármaco modificador de la enfermedad más usado en la artritis reumatoidea y el de primera elección. Restrepo LF *et al.* (2016)[5], publican que el metotrexate es un análogo del ácido fólico, diseñado originalmente para inhibir la actividad de la enzima dihidrofolato reductasa encargada de convertir dihidrofolatos a tetrahidrofolatos, implicados en la transferencia de un átomo de carbono en las vías metabólicas intracelulares, tales como la síntesis de novo de purinas, pirimidinas y poliaminas, así como también de la transmetilación de fosfolípidos y proteínas. Este ácido débil tenía además propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. Respecto a la actividad inmunosupresora, inhibía la proliferación de linfocitos CD3-CD4 y otras células inmunocompetentes, como los monocitos, macrófagos y neutrófilos polimorfonucleares.El metotrexate también modula citosinas como interleucinas 4 (IL-4), e interleucinas 10 (IL-10), interferón alfa y la interleucina 2 (IL-2), generando acciones antiinflamatorias e inmunoreguladoras. Jensen MK, Nyfors A (1979)[6] informaron que estudios citogenéticos realizados a 22 pacientes tratados con metotrexate, en algunos se estudiaron las metafases tanto de médula ósea como de sangre periférica. En las preparaciones de médula ósea se observó un aumento del número de aberraciones cromosómicas estructurales, mientras no se observaron anomalías en las metafases de sangre periférica.

Pincus T (1995)[7] publicó que la artritis reumatoidea era una enfermedad crónica de origen autoinmune, caracterizada por la inflamación de múltiples articulaciones, que con el tiempo llevaba a grados variables de destrucción del cartílago articular y del hueso yuxtaarticular, generando deformidad progresiva y con ello discapacidad, alteración de la calidad de vida y disminución de la expectativa de vida. Weyand CM *et al.* (1992)[8] habían asociado la artritis con la presencia de HLA-DR4 (6p21.32) y/o epítopo reumatoide a un daño estructural mayor y Weyand CM *et al.* (1995)[9] afirmaron que la homozigosidad para el epítopo, especialmente en los alelos DR0401 y DR0404 se asocia con una gravedad mayor de la enfermedad tanto articular como extraarticular. Harrison B *et al.* (1996)[10] establecieron que la participación de un número importante de articulaciones, se relacionaría con una evolución más grave; por el contrario aquellos pacientes con pocas articulaciones inflamadas y de pequeño tamaño tendrían mejor pronóstico.

En nuestro Laboratorio de Biología Molecular y Genética prestamos el servicio de diagnóstico y consejería genética en problemas especiales derivados de la interconsulta con los departamentos de Medicina Interna, Gineco-obstetricia y Pediatría. Este caso motivó nuestra curiosidad científica debido a que en la labor rutinaria para la obtención de bandas "R" de replicación utilizamos el metotrexate para sincronización celular como retardante del ciclo celular en fase "S" y su posterior inhibición por competencia con la bromodeoxiuridina, lo cual nos indujo a postular que un alargamiento en términos de tiempo de la mencionada fase, como es el caso de esta paciente, podría reflejarse en daños citogenéticos.

METODOLOGÍA

Datos clínicos

Mujer de 46 años de edad, con diagnóstico médico de artritis reumatoidea quien presenta inflamación en las articulaciones de los dedos de las manos y del hombro izquierdo, con impedimento para flexionar el dedo anular de la mano derecha, además de dolor que impide el movimiento de las mismas. Relata también que en ocasiones debido al dolor, no se puede levantar sin ayuda de su lecho. Como tratamiento médico previo al metotrexate recibió acetaminofen (analgésico), naproxen (antiinflamatorio), cloroquina (immunimodulador) y ácido fólico (vitamina B9 hidrosoluble). Suspendida la medicación anterior, recibió metotrexate de 25 mg, cada 8 dias, por vía intramuscular durante 1 mes, el cual fue suspendido porque era muy "horrible", le producía mucho malestar y deseos de vomitar, y ello la llevó a un estado parcial de inapetencia. También recibió ácido fólico de 1 mg por día; sulfasalasina (analgésico y antiinlamatorio) de 250 mg por día y acetaminofen de 500 mg por día.

Estudio citogenético

Se realizó el cultivo de sangre periférica, SEGÚN la técnica de Moorhead OS *et al.* (1960)[11], con medio PB-MAX, se analizaron 50 NÚCLEOS en división directamente al microscopio Zeizz Axioscop 40, 10x100, y teñidos con colorante de Giemsa.

Cariotipo

Los cariotipos se realizaron siguiendo los parámetros establecidos en la Conferencia de Chicago 1966.

RESULTADOS

Estudio citogenético

De las 50 células linfoides analizadas, 23 metafases presentaron un número modal de 46 cromosomas, fórmula 46,XX; 17 metafases con diferentes aneuploidías y 10 presentaron anomalías polimorfonucleares que incluían micronúcleo, binúcleo y trinúcleo (Tabla 1).

Cariotipos y aneuploidías

Con respecto a las 17 (34%) metafases, con aneuploidías en los diferentes grupos cromosómicos que constituyen el cariotipo humano, se encontraron diferentes variantes, especialmente hipodisomías en el grupo A(-3); B(-5); C(-9,-10,-12); D(-14,-15); E(-16,-17,-18); F(-20), hiperdisomías en el grupo A(+2); C(+11); D(+15); E(+16,+18); F(+19,+20); G(+21) y monosomía X (Tabla 2 y Figura 1).

Los cariotipos que aparecen en la figura 1 son una muestra de los diferentes hallazgos citogénticos aneuploidicos en cada uno de los grupos cromosómicos (Cariotipos No: 1, 2, 3, 4).

Tabla 1. Resultados citogenéticos cuantitativos en extendidos de cultivo de sangre periférica, según la técnica de Moorhead OS *et al.* (1960)[11]

Metafases normales	Metafases aneuploides	Polimorfonucleares	Total
23 (46%)	17 (34%)	10 (20%)	50 (100%)

Tabla 2. Fórmulas cromosómicas de metafases anormales en extendidos de cultivos de sangre periférica, según la técnica de Moorhead OS *et al.* (1960)[14]

44,XX,-5,-18	45,XX,-5	45,XX,-3
46,XX,-10,+2	46,XX,-12,+15	
45,XX,-21	46,XX,-20,+18	
45,XX,-21	46,XX,-20,+X	
45,X	44,XX,-14,-17	
45,XX,-5,-5,+19	46,XX,-9-9,-10,-12),+11,+20	
44,XX,-12,-16	46,XX,-21,+16	
45,XX,-15	47,XX,+15	
Total: 17 (34%)		

Formas polimorfonucleares
Se encontraron diferentes anomalías a nivel de los núcleos celulares como fueron núcleos binucleadas, trinucleadas y con micronúcleos para un total de anomalías de núcleos interfásicos de un 20% (Figura 2).

Consideraciones éticas
El estudio fue realizado en cumplimiento con la Declaración de Helsinki y se sometió para aprobación por el Comité de Ética Humana de la Universidad Libre Seccional Cali. La persona donante de las células linfoides para el estudio leyó y firmó el consentimiento informado antes de ser incluida en el estudio.

DISCUSIÓN

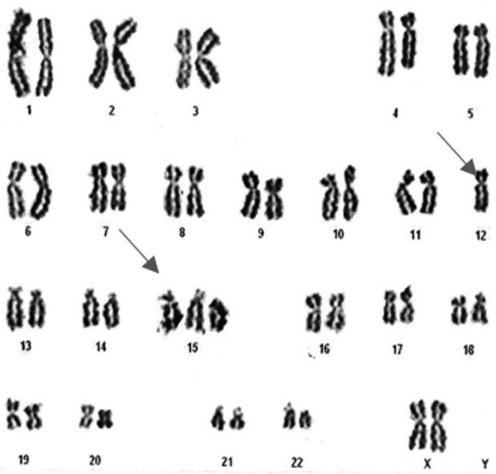
Mitelman F (1995)[12], definió pérdida al azar de un cromosoma, como la pérdida del mismo cromosoma, en no más de dos metafases. La pérdida de un cromosoma particular ha sido considerada altamente significativa si es encontrada en tres o más células. La American College of Medical Genetics. Standars and Guidelines (1993)[13], establecieron que en un análisis cromosómico de rutina se deben contar veinte metafases y cariotipar dos de ellas. Nosotros analizamos 50 células linfoides y encontramos 17 (34%) metafases aneuplóidicas y 10 (20%) de polimorfonucleares anormales, lo que da un total de células con núcleos anormales en división del (54%), resultado altamente significativo.

Altamirano EM *et al.* (2004)[14], mencionaron que la depleción de folatos reducidos (FH4), que ocasionan la inhibición de la enzima DFR (dihidrofolato reductasa), determina una interrupción de la síntesis del ADN y ARN. Al mismo tiempo, interfería con la capacidad celular para reparar los daños de las cadenas de ADN, llevando este mecanismo a una ruptura de las mismas. Oosteron N *et al.* (2018)[15] hipotetizaron que el metrotexate inhibe la metilación del ADN, es decir, impide su transcripción. Shaikh N *et al.* (2018)[16], informaron teniendo como norte sus propias vivencias ca- suísticas y con el ánimo de crear conciencia, que la toxicidad del metotrexate podría ser fatal. Relacionado con las drogas que intervienen en la síntesis y daño del ADN y las que in- hiben la función del huso mitótico y los microtúbulos, se hace necesario tener en cuenta las apreciaciones de los diferentes autores así, Vogt E *et al.* (2008)[17], indicaron que el ensamblaje del punto de control del huso monitorea la unión de los microtúbulos y la tensión sobre los cromosomas en mitosis y meiosis II. Dicho ensamblaje representa un mecanismo de control que detiene las células en fase M, en presencia de un cromosoma suelto asociado con acumula- ción de componentes de puntos de control, en particular Mad20 (5q14.3) en los quinetocoros. Un complejo entre el factor ciclosoma (APC/C) promotor de anafase y su proteína accesoria cdc/20 (1p34.2) y proteínas de la SAC patrocinan un APC inactivo, usualmente hasta que los cromosomas están propiamente ensamblados en el ecuador del huso bajo tensión de las fibras del huso. Una vez liberado de SAC, el APC/C puede impactar proteínas como la ciclina B y la securina para su degradación por el proteosoma. Klebig C *et al.* (2009)[18], postularon que el gen Bub1 (2q13) tiene dos funciones diferentes durante la mitosis, por un lado es esen- cial en la señalización del punto de control del huso y por el otro en el correcto alineamiento de los cromosomas en la placa ecuatorial. Tooley J, Stukenberg PT (2011)[19], afirmaron que el complejo NDc80, es una maquinaria proteica grande, ubicada en el corazón del quinetocoro, que segu- ramente segrega los cromosomas durante la división celular. De Boer RM *et al.* (2011)[20], indicaron que las mutaciones de los genes BUB1 Y BUB3 causan mosaicos aneuploidicos diversificados. Piloto Ferrer J, Sanchez-Lamart A (2016)[21], escribieron una adaptación del artículo publicado por Bharadwaj R, Yu H (2004)[22], que un control severo de la mitosis garantiza una segregación exacta de las cromátides hermanas en la división celular y que las células eucarióticas poseen mecanismos sofisticados para supervisar la progresión de la mitosis, para prevenir la no disyunción cromosómica que trae como resultado aneuploidías, poliploidías o células hijas binucleadas. Esta vía de transducción de señales es conocida como punto de control de ensamblaje del huso (SAC) que inhibe la entrada en anafase hasta que

Figura 1. Cariotipos mostrando las diferentes anomalías cromosómicas

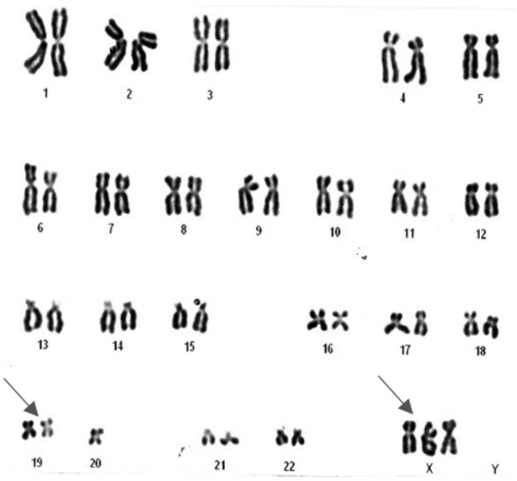
Cariotipo No 1. 45,XX,-21

Cariotipo No 2. 46,XX,-12,+15



Cariotipo No 3. 46,XX,-20,+18

Cariotipo No 4. 46,XX,-20,+X

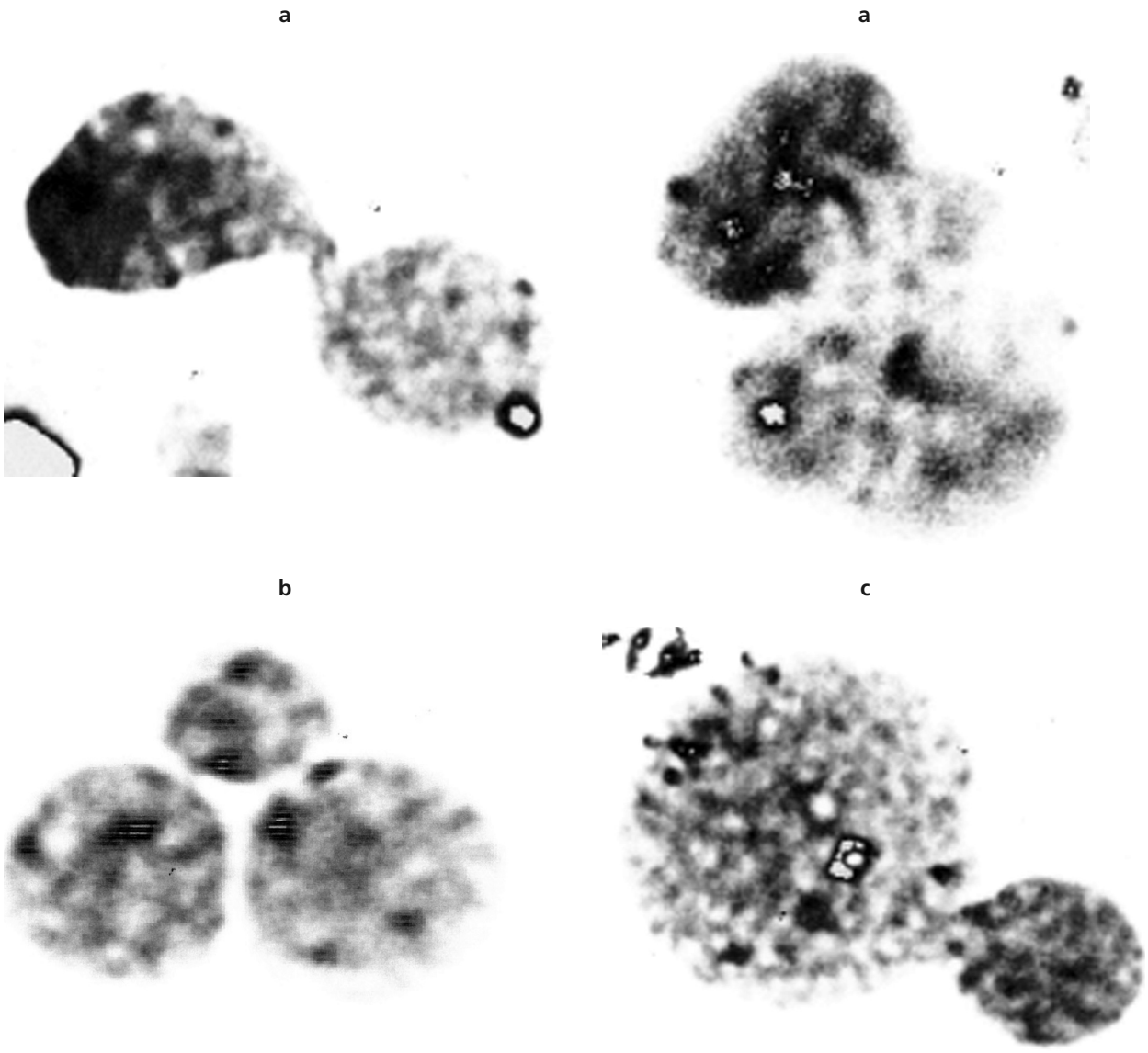


los quinetocoros están unidos adecuadamente a los microtúbulos del huso y los cromosomas son alineados correctamente en la placa metafásica. Mencionaron además que cuando esto no ocurre, SAC es activado por el reclutamiento de Mad2, Bub3 y BubR1, ocasionando la inhibición del complejo promotor de anafase (APC), una ubiquitín ligasa E3, que marca la degradación proteosomal. En el estudio en mención se afirmó también, que los sustratos de APC son la securina que activa la separasa. La separasa rompe la subunidad Scc1 de la cohesina, permitiendo la segregación cromosómica, en respuesta las cromátides hermanas unidas inadecuadamente al huso mitótico promueven el complejo de proteínas promotoras de SAC, que inhiben la actividad del APC permitiendo la estabilización de la securina, preservando la cohesión de las cromátides hermanas, retrasando así la en- trada en anafase mitótica. Recientemente Vitiello E *et al.* (2019)[23] indican que la presencia de un número aberrante de centriolos es una causa reconocida de aneuploidías, por lo tanto, la duplicación del centriolo debe estar estrictamente regulada. Se ha propuesto que la separación del centriolo limita la duplicación del centrosoma. En su trabajo proponen que las fuerzas generadas por actina regulan la separación del centriolo, ellos pudieron demostrar que los arreglos precisos de fuerza de miosina controlan la direc- ción, la distancia y el tiempo de separación del centriolo. En consecuencia, la inhibición de la contractilidad de acto-miosina altera la separación del centriolo y les permitió sugerir que las fuerzas de acto-miosina podrían actuar en mecanismos fundamentales de prevención de aneuploidías.

CONCLUSIONES

El hecho de no haber encontrado en este estudio de manera constante daños cromosómicos estructurales en metafase, podría eventualmente indicar que la acción del metotrexate está más direccionada a los ciclos aberrantes de duplicación del centrosoma que dan como resultado más de cuatro centriolos y del huso mitótico en general, así como a la alteración parcial de la síntesis del ADN y el ARN. Evidentemente, los genes que controlan estrictamente la división celular mitótica cuando por agresiones medio ambientales en núcleos en interfase y en división, como es el presente caso, pueden fallar en el proceso de contactar mecánicamente los centrómeros por parte de los microtúbulos (Mts) del huso acromático, en la alineación de los cromosomas en la placa ecuatorial y en la segregación exacta durante la anafase de las cromátides hermanas, originando de esa manera aneu-

Figura 2. Micrografía panorámica tomada con un microscopio Zeizz Axioscop 40, 10x100, de polimorfonucleares en estadíos interfásicos de: binúcleo (a), trinúcleo (b) y micronúcleo (c) (10%) en total



ploidías de los diferentes pares cromosómicos tanto de los autosomas como del cromosoma X. El Colegio Americano de Reumatología (2016)[24] ha propuesto recomendaciones como el monitoreo del cuadro hematológico completo. Ellos han sugerido que pacientes tratados con metotrexate necesitaban pruebas regulares de laboratorio para monitorear la función renal, la función hepática y el conteo celular sanguíneo. Además, concluyeron que el metotrexate aunque es una droga empleada frecuentemente en el tratamiento de la artritis inflamatoria, aun empleada en dosis bajas, puede ser fatal en presencia de una insuficiencia renal. Finalmente pensamos que los médicos tratantes de esta patología deben tener en cuenta en el protocolo de manejo correspondiente, la cronicidad del tratamiento en razón de los hallazgos fenotípicos clínicos que acompañan su uso y un monitoreo citogenético dirigido a prevenir mutaciones que impidan el funcionamiento normal del ciclo celular.

Debido a lo anterior aconsejamos a los médicos tratantes de esta patología tener en cuenta en el protocolo de manejo correspondiente, la cronicidad del tratamiento en razón de los hallazgos fenotípicos clínicos que acompañan su uso, la terapéutica del medicamento, las alteraciones citogenéticas mencionadas y retrotrayendo nuestros resultados, un monitoreo que involucre entre 25-30 días después de suspendido el tratamiento, dado que la vida media del metotrexate está entre 8-15 horas; que el 80-90% se elimina después de 24 horas y el 10-20% restante se elimina entre 1-2% diarios y un tiempo de reposo celular entre 10-15 días, lo cual podría ser suficiente para la normalización del ciclo celular. Reiniciar inmediatamente el tratamiento antes que reaparezcan los efectos fenotípicos causados por el metotrexate.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Centro de Investigaciones en Salud de la Facultad de Salud de Universidad Libre Seccional Cali por la financiación de este trabajo y a la Sra. Eddy Johana Diaz Mellizo por su valiosa colaboración como soporte técnico.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith KA. Interleukin-2. Scientific American. 1990;262:50-57.
2. Bos JH. Ras-like GTasas. Biochim Byophys Acta. 1997;1333(2):M19-M31.
3. Rodriguez Fragoso L, Hernández Baltasar E, Reyes Esparza JA. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. Biotecnología aplicada. 2004;21:606.
4. Visser k, Katchamart W, Loza E, Martínez-López JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recomendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis integrating sistematic literatura research and expert opinión of a broad international panel of rheumatologists in the 3B iniciative. Ann Rhreum Dis. 2009;68:1086-1089.
5. Restrepo LF, Giraldo R, Londoño J, Pinzón C, Cortes A, et al. Farmacogenética del metotrexate en artritis reumatoidea. Revisión sistemátic. Revista Colombiana de Reumatología. 2016;23(2):102-114.
6. Jensen MK, Nyfors A. Cytogenetic effects of MT on human cells in vivo: compa- rison between results obtained by chromosome studies on bone-marrow cells and blood lymphocytes and by the micronucleus test. Mutat Res. 1979; 64(5):339-343.
7. Pincus D. Assessment of long-term outcomes of rheumatoid arthritis. How choices of measures and study designs may lead to apparently different conclusions. Rheum Dis Clin North Am. 1995;21:619-654.
8. Weyand CM, Hicock KC, Conn DL, Goronzy JJ, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rhreumatoid arthritis. Ann Inter Med. 1992; 117:801-806.
9. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ, et al. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatic arthritis. J Clin Invest. 1995; 95;2120-2126.
10. Harrison B, Symmons DP, Brennan P, Barret T, Silman AJ. Natural remission in inflamatory polyarthritis issues of definition and prediction. Br J Rheumatol. 1996;35:1096-1001.
11. Moorhead OS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosomes preparations of lynfocytes cultured from human peripheral blood. Exptl Cell Res. 1960;20:613-616.
12. Mitelman F. An international system for human citogenetic nomenclature. Bazel, Switzerland: S. Karger. 1995.
13. American College of Medical Genetics. Standars and Guidelines: Clinical Genetics Laboratories. Bethesda, MD: American College of Medical Genetics. 1993.
14. Altamirano EM, Dreizzen E, Corrons FJ, Gonzalez PH, Spinelli OM. Apoptosis: el metotrexate y sus efectos como agente inductor. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 2004;1(2):42-46.
15. Oosterom N, Griffioen P, den Hoed MAH, Pleters R, de Jonge R, Tissing WJE, et al. Global methylation in relation to methothrexate-induced oral mucositis in children with acute Lymphoblastic leukemia. PLoSONE. 2018;13(7): Eo199574.
16. Shaikh N, Sardar M, Raj R, Jariwala P. A rapidly fatal case of low-dose methothrexate toxicity. Case repor in Medicine. 2018;(2):1-4.
17. Vogt E, Kirsch-Volders M, Parry J, Eichenlaub-Ritter U. Spindle phormation, chromosome segregation and the spindle checkpoint in mammalian oocytes, and susceptibility to meiotic error. Mutat Res. 2008;12:651(1-2):14-29.
18. Klebig C, Koringth D, Meraldi P. BUB1 regulates chromosome segregation in a kinetochore-independent manner. J Cell Biol. 2009;(5):841-858.
19. Tooley J, Stukenberg PT. the Ndc80 complex: integrating kinetochore s many movements. Chromosome Res. 2011;19(3):377-391.
20. De Boer RM, Van Kessel AG, Weren RDA, Ligtenberg MJL, Smeets D, Fu Y, et al. Germine mutations in the spindle assembly check point genes BUB1 and BUB3 are risk factors for colorectal cancer. Gastroenterology. 2013;145:544-547.
21. Piloto Ferrer J, Sánchez-Lamart A. Blancos mitóticos de drogas naturales y nuevas estrategias para la terapia anticáncer. Revista Cubana de Ciencias Biológicas. 2016;4(3):3-15.
22. Bharadwaj R, Yu H. The spindle checkpoint aneuploidy and cáncer. Oncogene. 2004;23(11):2016-2027.
23. Vitiello E, Moreau P, Nunes V, Mettouchi A, Maiato H, Ferreira JC, et al. Actomyosin force organization modulates centriole separation and PLK4 recruitment to ensure centriole fidelity. Nat Commun. 2019;10(1):52. Doi: 10.1038/s41467-018-07965-6.
24. Artritis Reumatoide. Guía Práctica Clínica (GPC). 2016. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización ISBN 9789942220974.

GILEAD
Creating Possible

Desde hace más de 30 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos y líneas de investigación incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, hematológicas y oncológicas, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.

© 2020 Gilead Sciences, Inc.

Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España

Holgado MA, Candil-Recio J
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla (España)

Fecha de recepción: 10/02/2020 - Fecha de aceptación: 12/02/2020

RESUMEN

El dolor es una de las principales consultas que se realiza en Atención Primaria, siendo uno de los síntomas más prevalentes en los pacientes con cáncer. Es fundamental su correcto diagnóstico y la elección de un medicamento adecuado a cada tipo de dolor.

El fentanilo es un analgésico opioide ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor intenso. Está disponible en varias formas farmacéuticas para distintas vías de administración. Las formas farmacéuticas de liberación inmediata se usan para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico porque este tipo de dolor es de aparición súbita, intenso y de corta duración, por lo que se requiere un medicamento de inicio rápido y corta acción. Estas formas farmacéuticas son de absorción transmucosa (oral y nasal), ya que esta vía permite una absorción rápida del fármaco y una elevada biodisponibilidad. Las formas farmacéuticas con las que se puede conseguir este rápido efecto son: comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, comprimidos bucales y sublinguales, películas bucales y preparados intranasales. Hay que resaltar, que estos medicamentos, aunque contienen el mismo principio activo, presentan diferencias en sus perfiles farmacocinéticos, por lo que no son intercambiables.

Por otro lado, las formas de liberación controlada de fentanilo comercializadas actualmente son los parches transdérmicos. Estos se usan para el tratamiento del dolor crónico o basal ya que permiten mantener niveles plasmáticos constantes del fármaco.

Palabras clave: **Fentanilo, dolor irruptivo, dolor crónico, absorción transmucosa, liberación inmediata, liberación controlada.**

Current situation of different fentanyl delivery systems in Spain

SUMMARY

Pain is one of the main consultations carried out in Primary Care, being one of the most prevalent symptoms in cancer patients. Its correct diagnosis and the choice of a suitable medication for each type of pain are essential.

Fentanyl is an opioid analgesic widely used for the treatment of severe pain. It is available in various pharmaceutical forms for different routes of administration. Pharmaceutical forms of immediate release are used for the treatment of breakthrough cancer pain because this type of pain is sudden, intense and short-lived, so a quick-onset drug with short action is required. These pharmaceutical forms are transmucosal absorption (oral and nasal), since this route allows rapid absorption of the drug and high bioavailability. The pharmaceutical forms that achieve this rapid effect are: sucking tablets with integrated oral applicator, oral and sublingual tablets, oral films and intranasal preparations. It should be noted that these medications, although they contain the same active substance, have differences in their pharmacokinetic profiles, so they are not interchangeable.

The forms of controlled release currently marketed are transdermal patches. These are used for the treatment of chronic or basal pain since they allow maintaining constant plasma levels of the drug.

Key Words: **Fentanyl, breakthrough pain, chronic pain, transmucosal absorption, immediate release, delayed release.**

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y contexto actual

En 1817 Friedrich Sertürner consiguió extraer el alcaloide más potente del opio al que llamó morfina en honor al dios griego de los sueños, Morfeo. Mediante modificaciones químicas de la *morfina* se han generado compuestos semisintéticos y sintéticos, entre los cuales se encuentran heroína, fentanilo y tramadol[1].

El fentanilo es una molécula con bajo peso molecular 336,5 g/mol, sintetizado por primera vez en 1960[2]. Su descubridor, Paul Janssen, buscaba un analgésico más potente y eficaz que la morfina, con una mayor liposolubilidad a fin de que pudiese penetrar con mayor facilidad a través de las membranas de las células del sistema nervioso y actuase más rápidamente[3].

El fentanilo empezó a utilizarse rápidamente en Europa como analgésico intravenoso, por su elevada potencia y fácil producción. La utilización en Estados Unidos fue más tardía. La FDA lo autorizó en 1968 sospechando que esa facilidad de síntesis y esa gran potencia farmacológica lo terminarían convirtiendo en un claro candidato a transformarse en una droga recreativa, como así ha sido, desgraciadamente. Consumido solo o mezclado con heroína es el responsable de un elevado número de muertes por sobredosis[4].

M.A. Holgado ◆ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla ◆ c/Profesor García González, 2 ◆ 41012 Sevilla (España)
holgado@us.es

El fentanilo es entre 50 y 100 veces más potente que la morfina y suele prescribirse a pacientes con dolores intensos. Interacciona principalmente con el receptor opioide μ, por lo que sus acciones terapéuticas serán, fundamentalmente, la analgesia y la sedación[5].

La absorción del fentanilo viene modulada por la forma farmacéutica en la que se presente, esto es, el proceso de liberación de la forma farmacéutica gobernará el grado y la velocidad de absorción. Al ser una molécula altamente lipófila se absorbe adecuadamente a través de las mucosas y además difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica[6]. Sin embargo, por vía oral tiene tan sólo una biodisponibilidad del 30% ya que sufre un fuerte metabolismo de primer paso, tanto intestinal como hepático. Debido a estas limitaciones se desarrollaron formulaciones alternativas como son las de absorción transdérmica y transmucosa. Las primeras presentan una acción prolongada, mientras que las de absorción transmucosa son de absorción rápida, por lo que es la vía ideal para el tratamiento del dolor irruptivo[7]. Su distribución es rápida en cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo. Posteriormente sufre una redistribución más lenta en el músculo y tejido adiposo. La semivida de eliminación de fentanilo es aproximadamente de 3 horas[6].

Dolor y tratamiento

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como *"una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en referencia a dicha lesión"*[8]. El dolor puede clasificarse en función de varios aspectos como son: duración, mecanismo y curso.

Teniendo en cuenta su duración, puede ser agudo cuando es de inicio brusco y corta duración, y crónico cuando persiste durante más de un mes.

Según su mecanismo pueden citarse: a) el dolor somático que se produce en estructuras somáticas como la piel, mucosas, músculos, huesos, etc., siendo un dolor localizado; b) el dolor visceral que suele ser mal definido, impreciso y referido, asociándose a náuseas, vómitos y sudoración, y se origina en estructuras viscerales del aparato respiratorio, circulatorio, digestivo y genitourinario; c) el dolor neuropático causado por una lesión en las estructuras del sistema nervioso; y d) el dolor mixto, en el cual se pueden combinar varios de los mecanismos anteriormente comentados.

Por último, en función de su curso, se puede clasificar como: continuo o basal cuando el dolor es persistente, es decir, no llega a desaparecer nunca, aunque haya momentos de mayor o menor intensidad; y el dolor irruptivo que es una exacerbación transitoria del dolor que aparece, ya sea espontáneamente o bien con un desencadenante concreto, predecible o impredeciblemente, a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado[9].

El dolor basal hace referencia a la presencia de un dolor continuo que tiene una duración superior a las 12 h diarias. El tratamiento de este consiste en analgésicos pautados a dosis fijas, es decir, no a demanda[10]. Es probable que sea necesario administrar dosis "de rescate" o fármacos coadyuvantes para el correcto control del dolor en el caso de una reactivación[11]. El concepto de dolor irruptivo es una traducción incorrecta del término anglosajón *"breakthrough pain"*, ya que no expresa con exactitud lo mismo que quiere indicar el término inglés: este concepto hace referencia a un episodio de dolor que aparece en el transcurso de otro episodio doloroso. Las diferencias entre uno y otro tipo aparecen en la tabla 1[12].

En 1990, Portenoy y Hagen definieron el dolor irruptivo (DI) como *"un incremento transitorio de dolor experimentado por un paciente con cáncer que tiene dolor basal estable en tratamiento crónico con opioides"*[13]. En España, la definición más aceptada es la que define el dolor irruptivo oncológico (DIO) como *"una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando éste presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides"*. Esta es una definición que se consensuó entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), la Sociedad Española del Dolor (SED) y la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)[12].

El DI genera en los pacientes que lo padecen un empeoramiento de la calidad de vida, ya que está asociado a sufrimiento psicológico, lo que aumenta la probabilidad de estos pacientes de sufrir ansiedad y depresión, y además produce un deterioro funcional en estas personas. Los enfermos que sufren estas crisis a menudo no están satisfechos con la terapia analgésica, por lo que se generan frecuentes visitas a hospitales, aumentando las prescripciones y las estancias hospitalarias, lo que en definitiva provoca un aumento del gasto para el sistema sanitario. Por tanto, es fundamental el diagnóstico de este tipo de dolor para que el paciente reciba el tratamiento adecuado.

En el tratamiento del DI lo ideal es usar formulaciones de liberación inmediata, con un inicio de acción de 3-15 minutos, y una duración del efecto de 1 a 2 horas. Generalmente, el fentanilo liberado a partir de estos medicamentos se absorbe a través de la mucosa bucal o nasal *(administración transmucosa)*. Hay que señalar que el tratamiento del dolor basal no debe ser sustituido por el tratamiento del DI[12].

La curva intensidad-tiempo del DI se asemeja al perfil de acción del fentanilo, por lo que es el fármaco que mejor cubre la necesidad analgésica en este tipo de dolor. Además, posee una serie de características que lo hacen idóneo para el tratamiento de dicho dolor: presenta una elevada potencia analgésica, es lipófilo, útil para tratar el dolor intenso, tiene poca variabilidad individual, una alta biodisponibilidad a través de las mucosas, una corta acción, coste-efectivo y autoadministrable[12].

En función de todo lo expuesto anteriormente el objetivo principal del presente trabajo es realizar una profunda revisión bibliográfica sobre los medicamentos de fentanilo comercializados en España, desde los puntos de vista terapéutico y tecnológico, resaltando las diferentes repercusiones biofarmacéuticas que originan las distintas formulaciones.

Este objetivo global puede dividirse, a su vez, en varios objetivos parciales:

- Estudiar las distintas vías de administración del fentanilo, señalando sus ventajas e inconvenientes.
- Estudiar las distintas formas farmacéuticas comercializadas y su aplicación terapéutica en función del tipo de dolor que se origine, seleccionando la forma óptima en cada situación.
- Estudiar el consumo global de opioides en España, realizando un estudio particular en el caso del fentanilo.

Tabla 1. Diferencias entre dolor basar y dolor irruptivo

	Dolor basal	Dolor irruptivo
Duración	Persistente >12 h	De segundos a horas
Intensidad	Leve-moderado	Moderado-intenso
Curso	Progresión	Exacerbación
Aparición	Desarrollo gradual	Súbito
Descripción	Sordo, agudo	Agudo, hiriente, irradiante
Tratamiento	Opioide de larga duración a dosis regular. Pauta fija	Opioide de acción corta, inicio rápido y administrado según necesidad. A demanda

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo de revisión bibliográfica se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de información en bases de datos como Medline, ProQuest, Web of Science, Scopus o ScienceDirect. A dichas bases de datos se ha accedido a través de los recursos electrónicos de la página web de la Universidad de Sevilla, seleccionando bases de datos de Farmacia y Medicina. Los términos empleados para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica fueron los siguientes: "fentanilo", "dolor irruptivo", "vías de administración", "fentanilo intranasal", "fentanilo bucal" y "fentanilo transdérmico", realizándose la búsqueda durante los últimos 30 años.

Además, para la búsqueda de los medicamentos autorizados en España y comercializados actualmente, se utilizó el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de donde se obtuvieron sus fichas técnicas, usadas en la elaboración de esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, el fentanilo se encuentra comercializado en España en diversas formas farmacéuticas para diferentes vías de administración y para el tratamiento tanto del dolor basal (parches transdérmicos) como del dolor irruptivo (resto de formas farmacéuticas), en un total de 115 presentaciones[14]. La tabla 2 muestra un resumen de los distintos medicamentos comercializados en la actualidad. La figura 1 resume gráficamente la distribución porcentual en función del tipo de forma farmacéutica.

Las formas de liberación inmediata (transmucosa) constituyen un 45% del total, mientras que las de liberación controlada (parches) constituyen un 55%. Las formas de liberación inmediata están indicadas en los casos de DI mientras que las de liberación controlada están indicadas en los casos de dolor basal o crónico.

Fentanilo de liberación inmediata

El DI es una de las formas de dolor más difícil de controlar debido a las características vistas anteriormente. Además, los pacientes oncológicos en fases avanzadas de la enfermedad suelen presentar dificultades como náuseas, vómitos, disfagia y obstrucción intestinal para la administración por vía oral. Es por esto por lo que han surgido formas farmacéuticas para la administración de fentanilo por vías alternativas[15]. Las guías terapéuticas más actuales recomiendan el uso del fentanilo de liberación inmediata para el tratamiento del DI. Además, se ha demostrado que dichas formulaciones producen un efecto analgésico más eficaz y rápido comparado con la morfina oral[16]. Las vías de administración del fentanilo que actualmente se usan para el tratamiento del DI son las vías transmucosa bucal, sublingual y nasal.

La mucosa oral se caracteriza por presentar un gran flujo sanguíneo, una elevada permeabilidad y una amplia superficie, características que la hacen ideal para la absorción rápida de fármacos. Además, mediante esta vía se evita el efecto de primer paso hepático, lo que permite un aumento de la biodisponibilidad y dado que la actividad enzimática oral es baja se pueden administrar fármacos inestables enzimáticamente. En la mucosa oral encontramos distintas zonas: bucal, sublingual, gingival y maxilar, cada una de estas zonas con una permeabilidad distinta a los fármacos. Tan solo las mucosas bucal y sublingual no están queratinizadas, por lo que la absorción del fármaco es mucho más rápida. La capa epitelial de la mucosa bucal tiene un grosor de 500-600 µm, mientras que la de la mucosa sublingual tan solo 100-200 µm y además esta última está más vascularizada, por lo que tiene una absorción más rápida. Aunque esto podría compensarse con que la mucosa bucal no se ve tan afectada por la saliva y el movimiento de la lengua, que no permitiría mantener el medicamento en la zona sublingual durante un tiempo prolongado[17].

Tradicionalmente la administración intranasal ha sido la vía de elección para el tratamiento de enfermedades locales, ya que por esta vía se requieren dosis menores a las que serían necesarias en su administración sistémica. Pero, actualmente, ha aumentado el interés por usar esta vía para administrar medicamentos que ejerzan un efecto sistémico. Esto es debido a que la mucosa nasal es ideal para la administración de fármacos ya que es una ruta no invasiva, se consigue evitar el efecto de primer paso hepático, se pueden administrar fármacos que no se absorban en el tracto gastrointestinal y se puede atravesar la barrera hematoencefálica con una alta biodisponibilidad y un rápido inicio de acción[18]. Mediante esta vía los fármacos pasan directamente a circulación sistémica, por lo que sería una alternativa óptima para pacientes en los que no se pueda usar la mucosa oral, por ejemplo, aquellos con mucositis o boca seca, al igual que los que presenten náuseas, vómitos o dificultades para tragar[19]. El fentanilo al presentar alta lipofilia y bajo peso molecular puede ser absorbido fácilmente a través de la mucosa nasal por difusión simple, pudiendo ser administrado por esta vía[7]. Esto hace que el fentanilo administrado por vía intranasal tenga un inicio de acción más rápido que los fentanilos de absorción transmucosa oral[18].

El uso de una u otra vía de administración, al igual que elegir entre las distintas formas de liberación inmediata, es un tema aún controvertido porque, aunque la molécula es la misma, en función de la forma farmacéutica que se seleccione se puede variar el grado y la velocidad de absorción o lo que es lo mismo, la biodisponibilidad en magnitud y en velocidad. Debe quedar meridianamente claro que las formulaciones de liberación inmediata no son intercambiables.

La selección de una u otra forma farmacéutica se debe realizar teniendo en cuenta: las características clínicas de cada paciente; las condiciones de las mucosas, ya que se pueden ver dañadas por los tratamientos radioterápicos y esto dificultaría la absorción; y también es muy importante valorar la capacidad de uso del medicamento por parte del paciente o sus cuidadores. Para conseguir una eficacia óptima con estos sistemas es fundamental evaluar periódicamente las condiciones clínicas de los pacientes, ya que podrían afectar al resultado del tratamiento. Así mismo, habría que evaluar las condiciones de las mucosas oral y nasal, de manera que, en pacientes con problemas en la mucosa oral sería preferible usar formas de administración nasal. Mientras que, por el contrario, en pacientes con lesiones en la mucosa nasal lo más adecuado sería usar la administración transmucosa oral[16].

Tabla 2. Medicamentos conteniendo fentanilo comercializados en España

Forma farmacéutica	Medicamento	Presentaciones en función de la dosis
Parches transdérmicos	Fentanilo Matrix Cinfa Fentanilo Matrix Sandoz Doloxital Durfenta Durogesic Matrix Fendivia Fentanilo Aurovitas Fentanilo Matrix Aristo Fentanilo Matrix Kern Pharma Fentanilo Matrix Mylan Fentanilo Matrix Normon Fentanilo Matrix Ratiopharm Fentanilo Matrix Stada Matrifen	 4 5 5 5 5 5 4 5 4 4 4 5 5 5
Comprimidos sublinguales	Abstral Avaric	6 6
Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado	Actiq Abfentiq	6 6
Película bucal	Breakyl	5
Comprimidos bucales	Effentora	7
Solución inyectable	Fentanest	1
Solución nasal	Pecfent Instanyl	4 9
		Total = 115

Actualmente en España, los medicamentos de fentanilo de liberación inmediata están indicados exclusivamente para el tratamiento del DIO en adultos que ya están siendo tratados con un analgésico opioide de base. Esta es la única indicación que consta en sus fichas técnicas y es muy importante cumplir con las condiciones de uso autorizadas, como veremos en profundidad en apartados posteriores[20].

a) Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado
Según la Real Farmacopea Española (RFE), los comprimidos para chupar son *"preparaciones sólidas presentadas en dosis únicas destinadas a ser chupadas para obtener un efecto local o general"*. Además de los excipientes propios de comprimidos, es fundamental la presencia de aromatizantes, saborizantes, edulcorantes, etc. para hacer que las propiedades organolépticas sean agradables para el paciente[21].

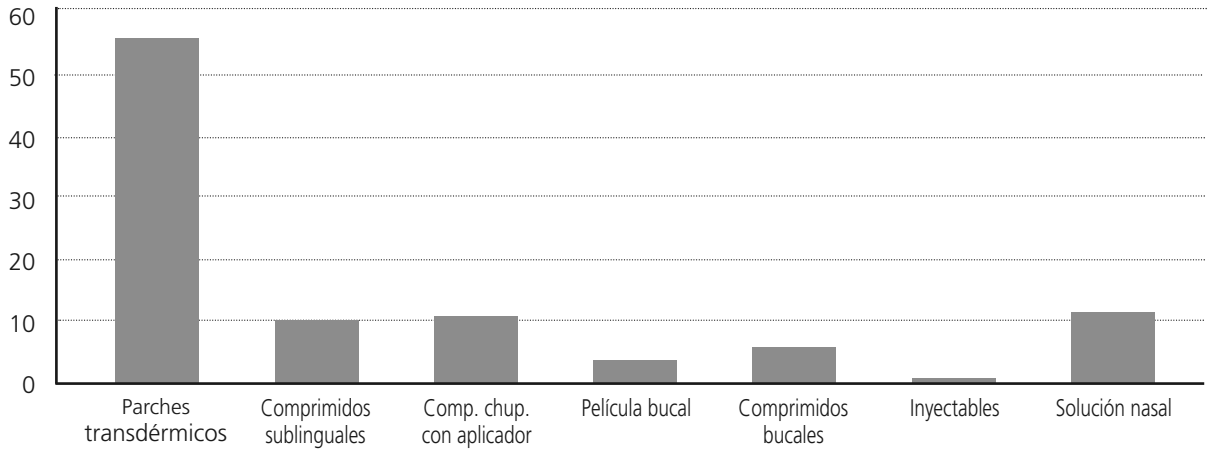
Actualmente se encuentran comercializados en España las marcas Actiq® y Abfentiq®, con distintas dosis (200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 µg)[22,23].

La administración es bucal, por lo que debe colocarse en la boca contra la mejilla, desplazándolo con ayuda del aplicador, de manera que se consiga la máxima zona mucosa expuesta al medicamento (Figura 2). Es muy importante que el paciente no lo mastique, debe chuparse, ya que la absorción transmucosa oral del fentanilo es más rápida que la absorción por vía oral, por lo que debe procurar tragarse lo mínimo posible[15].

Existen algunos estudios donde se muestra la utilidad de estas formas farmacéuticas en pacientes oncológicos sin tratamiento del dolor basal. Así, López y colaboradores realizaron un estudio con 10 pacientes oncológicos que fueron tratados con citrato de fentanilo oral transmucosa para tratar el dolor rectal irruptivo. Estos pacientes no habían sido tratados previamente con opiáceos. Antes de recibir la medicación, se evaluó el dolor de los pacientes usando la escala visual analógica (EVA) y la puntuación media fue de 7, es decir, dolor severo. Tras el tratamiento, la puntuación media con la EVA fue de 1,9 pasando, por tanto, de un dolor severo a un dolor leve. Además, ninguno de los pacientes presentó efectos indeseables relacionados con el uso de este medicamento. Según estos resultados, los autores consideran que se puede recomendar el citrato de fentanilo oral transmucosa como analgésico ideal por su rapidez, seguridad, fácil administración y corta duración para el tratamiento del dolor rectal irruptivo. Consideran, además, que con su empleo se reducen las visitas a los servicios de urgencia y a la asistencia sanitaria general por parte de los pacientes[25].

b) Comprimidos bucales
Según la RFE, los comprimidos bucales son *"preparaciones sólidas unidosis que están destinadas a ser aplicadas en la cavidad*

Figura 1. Distribución porcentual de medicamentos de fentanilo en función de la forma farmacéutica



bucal para obtener una acción sistémica". Estos cumplen la definición general de comprimidos y deben prepararse mediante técnicas de compresión de manera que se obtengan comprimidos con una forma adecuada para el uso previsto[21].

Actualmente en España se encuentra comercializado el comprimido bucal de fentanilo denominado Effentora® (Figura 3), con varias dosis: 100, 200, 400, 600, y 800 µg[26].

El comprimido debe colocarse entero cerca de un molar, entre la mejilla y la encía y esperar a que se disuelva, soliendo tardar unos 14-25 minutos. El efecto analgésico comienza a los 10-15 minutos. La concentración plasmática puede disminuir en el caso de que el paciente chupe, mastique o trague el comprimido, por lo que se debe esperar a que el comprimido se vaya disolviendo por sí mismo. Tampoco deben tomar ningún alimento ni bebida cuando tengan el comprimido en la boca. Otra alternativa es colocarlo en el espacio sublingual, ya que en la ficha técnica se indica que ambas administraciones (bucal y sublingual) cumplen los criterios de bioequivalencia[26].

La forma de liberación del fármaco se basa en una ligera reacción de efervescencia (la formulación contiene hidrogenocarbonato de sodio y ácido cítrico) que aumenta la velocidad y el grado de absorción del fentanilo a través de la mucosa bucal, de manera que se mejora su absorción y se consigue una biodisponibilidad del 65%[15].

En un estudio comparativo, aleatorizado y cruzado realizado por Mercadante y colaboradores se comparó la eficacia y la seguridad de los comprimidos bucales de fentanilo y la morfina oral, cuando son administrados en dosis proporcionales a las dosis de opioides para el tratamiento del dolor basal. En el estudio se trataron 263 episodios de DIO y se demostró que cuando se usan dosis proporcionales al régimen de opioide basal, los comprimidos bucales de fentanilo presentan mejor eficacia y rapidez en comparación con la morfina oral y que el efecto analgésico es más intenso a los 15 y 30 minutos después de haber administrado el medicamento. Tanto el fentanilo de liberación inmediata como la morfina oral fueron bien tolerados y no se observaron efectos adversos graves[27].

c) Comprimidos sublinguales

Los comprimidos sublinguales, según la RFE, son *"preparaciones unidosis solidas que están destinadas a ser administradas bajo la lengua para obtener un efecto sistémico"*. Cumplen con la definición general de comprimidos y son preparados por compresión de mezclas de polvos o granulados, de manera que se obtienen comprimidos con una forma adecuada para su uso[28].

Abstral® y Avaric® son los comprimidos sublinguales que están comercializados en España para el tratamiento del DI en pacientes adultos con cáncer que están recibiendo un tratamiento de mantenimiento con opioides para tratar el dolor crónico asociado al cáncer. Existen las siguientes dosis de Avaric®: 133, 267, 400, 533 y 800 µg; y de Abstral®: 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg[29,30].

El comprimido debe administrarse directamente bajo la lengua, en la zona más profunda (Figura 4), y hay que dejar que se disuelva completamente sin tragarlo, masticarlo o chuparlo. Tampoco se debe comer o beber mientras que el comprimido permanezca en la boca.

Avaric® emplea una formulación sublingual que desarrolló Ethypharm con una mayor biodisponibilidad y un tiempo máximo menor. Esta forma farmacéutica está formada por distintas capas. La capa de citrato de fentanilo está recubierta por una capa alcalinizante que va a aumentar la solubilidad del citrato de fentanilo y además va a favorecer la rápida disolución y absorción. El estudio realizado por Novotna y colaboradores demostró la efectividad de esta forma farmacéutica y su seguridad en el tratamiento de DI en pacientes con cáncer tratados con opioides. Además, mostraron que esta nueva formulación puede tener ventajas sobre el resto de las formulaciones de fentanilo transmucosa oral[32].

d) Película bucal soluble

Las películas bucales son preparaciones mucoadhesivas constituidas por una o varias capas de láminas formadas por materiales adecuados, entre ellos polímeros hidrófilos que al humedecerse con la saliva forman un hidrogel que sirve para adherirse a la mucosa bucal. Estas preparaciones contienen principios activos destinados a ser absorbidos a través de la mucosa bucal y ejercer un efecto sistémico[28].

El medicamento Breakyl® es una película bucal, soluble, rectangular, plana y flexible, comercializada en España desde 2012. La película tiene dos caras: una rosada que es la que contiene el citrato de fentanilo en contacto con la mucosa y otra blanca que evita que el fentanilo se libere a la saliva. Breakyl® tiene presentaciones con distintas dosis: 200, 400, 600, 800 y 1.200 µg, siendo su tamaño directamente proporcional a la dosis contenida (Figura 5)[33].

Para su administración el paciente debe abrir el sobre de Breakyl® justo antes de su uso. Debe humedecer la cara interior de su mejilla con la lengua o enjugarse con agua la boca. Con las manos secas coger la película entre el pulgar y el índice y colocar la película bucal en la boca, de forma que la cara rosa entre en contacto con la cara interna de la mejilla, y mantenerlo al menos 5 segundos hasta que se adhiera. Si es necesario usar más de una película, hay que tener precaución de que no se solapen, pudiendo aplicar las películas a ambos lados de la mucosa oral. Pasados 5 minutos de su administración se pueden ingerir líquidos, pero se debe evitar tomar alimentos hasta que se haya disuelto completamente la película, lo que suele suponer entre 15 y 30 minutos[33].

e) Preparados intranasales

Según la RFE, las preparaciones nasales son *"formas farmacéuticas destinadas a ser administradas en las fosas nasales para ejercer una acción sistémica o local"*. Se administran por pulverización, por lo que deben ir en un envase provisto de un dispositivo pulverizador que genere un tamaño de gota adecuado para que se depositen en la fosa nasal. Las soluciones nasales acuosas suelen ser isotónicas y contienen diversos excipientes, como un conservante antimicrobiano en el caso de presentaciones multidosis, si la solución no presenta por sí misma suficiente capacidad antimicrobiana[35].

Para la administración intranasal de fentanilo, se comercializan en España dos medicamentos: Instanyl®, solución acuosa que contiene fentanilo en solución acuosa tamponada[36] y PecFent®, spray con fentanilo en una matriz de pectina[37]. El primero se encuentra comercializado con las dosis de 50, 100 y 200 µg/dosis; además, hay una presentación unidosis. Y el segundo con 100 y 400 µg/pulverización.

A pesar de que ambos medicamentos utilizan la vía nasal, sus formulaciones y mecanismo de liberación del fentanilo son distintas. PecFent® utiliza el sistema PecSys®, que contiene pectina y permite una vaporización fina de microgotas que al entrar en contacto con los iones calcio de la mucosa nasal se gelifican, formando un gel adhesivo. Este gel libera el fentanilo que será absorbido rápidamente a través de la mucosa nasal, pero de una forma más controlada que en la otra presentación. De esta manera se consigue, por un lado, disminuir la concentración máxima, evitando picos plasmáticos indeseados causantes de los efectos adversos del fármaco, como la sedación, pero manteniendo la concentración terapéutica durante el episodio de DIO y, por otro, un tiempo máximo corto que permita un inicio de acción rápido[7].

Mercadante y colaboradores realizaron un estudio comparativo, aleatorizado y cruzado para evaluar la eficacia analgésica y las reacciones adversas de estas dos presentaciones de administración intranasal para el tratamiento del DIO. Se seleccionaron para el estudio un total de 70 pacientes y se trataron 188 episodios de DIO, de los cuales en 91 se administró fentanilo intranasal y en 97 spray de fentanilo-pectina. Este estudio demostró que, aunque las dos presentaciones tienen biodisponibilidades y perfiles farmacocinéticos distintos, ambas son igualmente eficaces y bien toleradas para el tratamiento del DIO cuando se administran en dosis proporcionales al régimen de opioide basal. Además, la mayoría de los pacientes no mostró preferencia por ninguna de las dos presentaciones, ya que no encontraron diferencias significativas entre ambas[19].

Figura 2. Forma de aplicar el fentanilo oral transmucosa[24]

Figura 3. Comprimido bucal de Effentora® (a) y su colocación (b)[26]

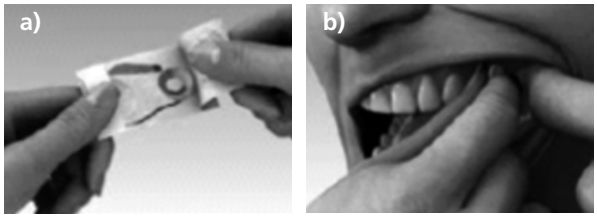


Figura 4. Imagen de Avaric® en el blíster (a) y su administración (b)[31]

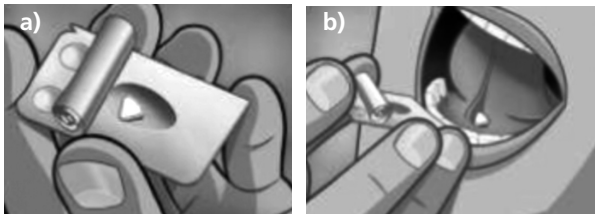
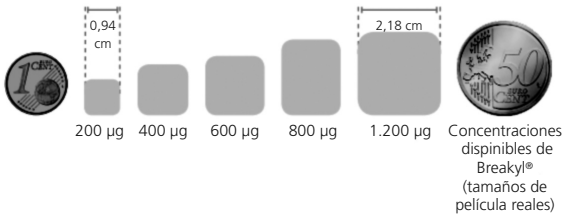


Figura 5. Relación entre la dosis y el tamaño de Breakyl®[34]



Estudio comparativo entre las distintas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata

Como ya se ha comentado, los distintos medicamentos de liberación inmediata de fentanilo presentan distintos perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidades, lo que hace que estas presentaciones no sean intercambiables entre ellas, aunque sí hay evidencias de que todas ellas son mejores alternativas a la morfina de liberación inmediata para el tratamiento del DIO[38]. La tabla 3 ofrece un resumen global comparativo de las formulaciones de liberación inmediata de fentanilo.

Los comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, Actiq® y Abfentiq®, al ser administrados en la mucosa bucal evitan el efecto de primer paso hepático. La parte absorbida a través de la mucosa bucal es la responsable del rápido inicio de acción y de la alta biodisponibilidad. Aproximadamente el 25% de la dosis total es absorbida en la mucosa bucal, mientras que el 75% restante de la dosis total se traga y se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando una biodisponibilidad absoluta de en torno al 50%. El efecto analgésico se inicia entre 5-10 minutos y las concentraciones de fentanilo se mantienen en el intervalo analgésico durante unas 2,5-5 horas[38].

Estos preparados deben ser autoadministrados por el paciente, durando dicha administración unos 15 minutos, lo cual puede ser un inconveniente para pacientes crónicos deteriorados, con falta de destreza o con mala función cognitiva[39]. No obstante, presentan algunas limitaciones con respecto a la absorción ya que ésta puede ser variable en función de la técnica de administración: puede reducirse si la cantidad de saliva del paciente ha disminuido, si se administra sobre la lengua o las encías en lugar de sobre la mucosa bucal y si se mastica. Además puede verse alterada si antes de la administración del fármaco el paciente ha tomado líquidos que modifican el pH oral[38].

El comprimido bucal Effentora®, gracias a la tecnología OraVescent®, produce una reacción de efervescencia, al entrar en contacto con la saliva, que liberará dióxido de carbono para producir ácido carbónico en la boca, disminuyendo así el pH y favoreciendo la disolución del fentanilo en forma ionizada en la saliva. Este ácido carbónico formará carbonato de sodio, aumentando el pH del medio y pasando el fentanilo a forma no ionizada, de manera que se pueda absorber por la mucosa bucal[40]. Así se consigue que, aproximadamente, el 50% de la dosis administrada se absorba a través de la mucosa bucal rápidamente. En cambio, el otro 50% es la parte de la dosis que se traga y que se absorberá más lentamente en el tracto gastrointestinal. Se consigue una biodisponibilidad absoluta del 65%. La disgregación del comprimido suele tardar unos 15 minutos y el efecto analgésico se inicia a los 10-15 minutos[15].

Con respecto a los comprimidos sublinguales, Abstral® se disuelve rápidamente gracias a su formulación, con una biodisponibilidad absoluta del 54%. Sin embargo, Avaric® gracias a una tecnología que permite la liberación rápida del fentanilo, aumenta la velocidad y el grado de absorción con una biodisponibilidad absoluta del 70%.

Jandhyala y Fullarton realizaron un interesante estudio de los comprimidos bucales, sublinguales y para chupar de fentanilo, con el fin de comparar la eficacia entre estas tres formas farmacéuticas. Según dichos resultados, estos autores afirman que los comprimidos bucales presentan mejor eficacia que los sublinguales y para chupar en el tratamiento del DIO. Además, confirman que estas tres presentaciones de liberación inmediata son mejores alternativas que la morfina de liberación inmediata para el tratamiento del DIO[41].

Con respecto a la película bucal soluble, Breakyl®, posee una absorción rápida por la mucosa bucal que supone el 51% de la dosis total administrada y que pasa directamente a circulación sistémica. El resto de dosis se traga y se absorbe en el tracto gastrointestinal con lo que la biodisponibilidad absoluta es del 71%. La película se disuelve en unos 15-30 minutos, iniciándose el efecto analgésico sobre los 15 minutos[38].

Los preparados intranasales inician el efecto analgésico rápidamente, entre 5-7 minutos, con una elevada biodisponibilidad absoluta en torno al 89% (la mayor de todas las presentaciones de absorción transmucosa) aunque el efecto analgésico solo es de unas 2 horas[38].

La absorción de fentanilo en este tipo de presentación puede variar en función de la cantidad de dosis que pueda gotear o que se trague y sufra efecto de primer paso, lo cual podría modificar la respuesta terapéutica. Esto es menos probable cuando se usa la solución para pulverización nasal con pectina, PecFent®, ya que este sistema, gracias a la formación de un gel, evita el goteo nasal, la ingestión del medicamento y reduce el aclaramiento mucociliar del fármaco[15,38].

Tabla 3. Estudio comparativo de las distintas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata transmucosa

	Actiq® Abfentiq®	Effentora®	Abstral®	Avaric®	Breakyl®	Instanyl®	PecFent®
Tiempo de aplicación	15′	15′	Inmediato	Inmediato	15-30′	Inmediato	Inmediato
Inicio de analgesia	5-10′	10-15′	10-15′	6′	15′	7′	5′
Cmax (ng/ml)	0,39-2,51	1,02	0,2-1,3	0,36-2,02	0,38-2,19	0,35-1,2	0,35-2,8
Tmax	20-40′	47′	22,5-240′	50-90′	60′	12-15′	15-21′
Tiempo duración	2,5-5h	4h	4h	1h	-	1-2h	2h
Tiempo de espera 2ª dosis	15′	30′	15-30′	15-30′	30′	10′	15′
Biodisponibilidad	50%	65%	54%	70%	71%	89%	70-90%
Necesidad titulación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Necesidad saliva	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Irritación local	No	Sí	No	No	-	Sí	Sí

Como conclusión final de este apartado puede deducirse que estas formas de administración de fentanilo constituyen la mejor opción para el tratamiento del DI dada su rapidez de acción en comparación con otros opioides de liberación inmediata[42].

Parches transdérmicos

Según la RFE, *"los parches transdérmicos son formas farmacéuticas flexibles de tamaño variable destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para obtener un efecto sistémico al alcanzar el principio activo la circulación sistémica tras atravesar las capas de la piel"*. Están formados por una cubierta externa impermeable que hace de soporte de la preparación que contiene el principio activo y que sirve de protección. Además, tienen una banda en la cara que corresponde a la superficie de liberación, que es la que se retira antes de aplicar el parche sobre la piel. La formulación que contiene al principio activo puede encontrarse en forma de reservorio o de matriz[43].

Los parches de fentanilo que se utilizaban tradicionalmente eran los de tipo reservorio, en los que la preparación del fármaco es líquida, siendo una membrana polimérica el elemento que controla la liberación del fentanilo. El medicamento está formado por una capa de revestimiento, la formulación con fentanilo, la membrana de liberación controlada y una capa adhesiva (Figura 6). Estos parches contienen una cantidad elevada de fármaco, que además puede ser fácilmente extraída y usada con fines de ocio y abuso. También pueden presentar una importante variación interindividual en la cantidad de principio activo liberada y el reservorio puede dañarse o cortarse, pudiendo provocar una sobredosis o la pérdida del principio activo[44].

Debido a todos estos inconvenientes se desarrollaron nuevos parches transdérmicos de tipo matricial. En este sistema el fentanilo está dispersado homogéneamente en una matriz polimérica semisólida de un adhesivo de poliacrilato, es decir, la propia matriz que contiene al fármaco es la que también actúa como capa adhesiva (parche de primera generación) (Figura 7a). Este nuevo tipo de parches resuelve algunos de los inconvenientes citados, ya que esta nueva presentación evita las posibles pérdidas de fentanilo al dañarse el reservorio y además presenta una mayor dificultad para extraer el principio activo y que sea usado como droga de abuso. Sin embargo, estos parches matriciales tienen una cantidad de fentanilo aun mayor que los parches de tipo reservorio y presentan dificultades a la hora de ser aplicados ya que son más finos, lo que hace que puedan pegarse con facilidad sobre sí mismos, y transparentes, por lo que aumenta la probabilidad de que el paciente olvide retirárselo, aumentando el riesgo de duplicar la dosis.

Esto motivó el desarrollo de una segunda generación de parches matriciales, los cuales incorporan una membrana de control de la velocidad de liberación entre la matriz y la capa adhesiva (Figura 7b)[45]. Su función es hacer que la liberación del fentanilo desde la matriz sea más lenta que su difusión a través de la piel. Así, la membrana de control permite un paso progresivo de fentanilo a la piel (sólo un 30% en 4h *vs.* 90% con los parches de matriz convencional), disminuyendo el riesgo de sobredosificación. Por otro lado, garantiza una mayor estabilidad de las concentraciones plasmáticas de fentanilo durante 3 días con un alivio sostenido del dolor. La membrana ejerce de factor limitante de la velocidad de absorción del fármaco, a diferencia de los parches tradicionales o de primera generación donde la piel tiene este papel[46].

Con respecto a la intercambiabilidad entre los distintos tipos de parches, Torres y colaboradores[47] indican *"que dada la potencia de fentanilo y los posibles cambios en la concentración plasmática al intercambiar una presentación por otra, la intercambiabilidad sólo debería realizarse bajo el control del médico que inició el tratamiento o por el médico responsable del paciente, al objeto de mantener la analgesia conseguida y evitar la aparición de efectos adversos"*.

En España no se encuentra comercializado ningún parche de tipo reservorio, pero sí que hay de los dos tipos de parches matriciales. Entre los parches transdérmicos de fentanilo con matriz adhesiva pueden citarse los de los laboratorios Stada, Ratiopharm, Normon, Mylan, Kern Pharma, Aurovitas Spain, Sandoz, Cinfa, Aristo y las marcas Durogesic® Matrix® y Dolaxital®. Con sistema matricial de segunda generación están comercializados Fendivia®, Matrifen® y Durfenta®. Además, los parches transdérmicos de fentanilo están disponibles en varias dosis: 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h.

En las formas farmacéuticas de liberación inmediata estudiadas anteriormente se señaló que su indicación era el tratamiento del DIO en adultos que ya recibían tratamiento con opiáceos para el control del dolor basal. En cambio, los parches transdérmicos están indicados para el control del dolor crónico intenso, que requiere la administración continua de opioides a largo plazo[48].

Actualmente estos sistemas se pueden usar para el dolor crónico intenso en general. Sin embargo, su aparición en el mercado fue debido a las limitaciones que presentaba la morfina de administración parenteral en pacientes oncológicos, como era la dificultad de administración en pacientes ambulatorios, lo que estimuló el desarrollo de estas nuevas formas de administración. El fentanilo posee una serie de características, como son su bajo peso molecular, su alta liposolubilidad y alta potencia, que lo hacen un candidato ideal para administrarse por vía transdérmica, desarrollándose esta forma farmacéutica que permite la liberación de una dosis constante durante 3 días. Además, la permeabilidad de la piel para el fentanilo es de 0,0021 $ml \cdot min^{-1} \cdot (cm^2)^{-1}$, cifra mucho menor que el flujo sanguíneo en la piel, lo que también influye en la absorción. De esta forma, solo podrían llegar a afectar en la absorción de fentanilo condiciones extremas en el flujo sanguíneo[49].

La utilización de esta vía de administración para el fentanilo ofrece una serie de ventajas como son: evita las variaciones en la absorción y el metabolismo en la administración oral; evita el efecto de primer paso, por lo que se mejora la biodisponibilidad; permite la administración de fármacos con una semivida muy baja; logra concentraciones plasmáticas constantes, evitando los valles y picos plasmáticos que podrían causar los efectos adversos; y obtiene un régimen terapéutico muy bien aceptado por los pacientes[50].

El parche transdérmico de fentanilo debe aplicarse en el torso o en la parte superior de los brazos. Se recomienda aplicar en la zona superior de la espalda en los niños, para evitar que puedan quitárselo. La zona de aplicación no debe estar irritada ni tener vello, en el caso de que así sea, el vello debe cortarse, no afeitarse, para evitar que puedan provocarse microheridas en la piel que afecten a la absorción del principio activo al alterar la piel. Si la zona de aplicación necesita limpiarse antes de la aplicación del parche no se deben usar jabones, aceites, lociones, etc., ya que pueden alterar las características de la piel o irritarla. Se limpiará únicamente con agua, y debe secarse bien antes de aplicar el

Figura 6. Estructura de un parche transdérmico tipo reservorio[44]

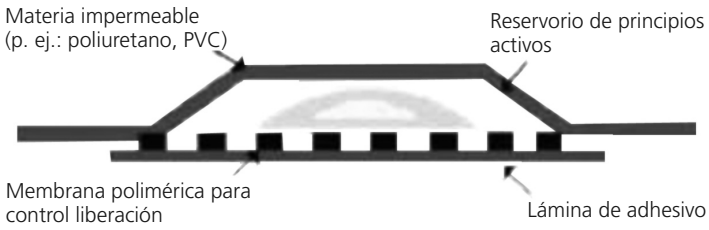
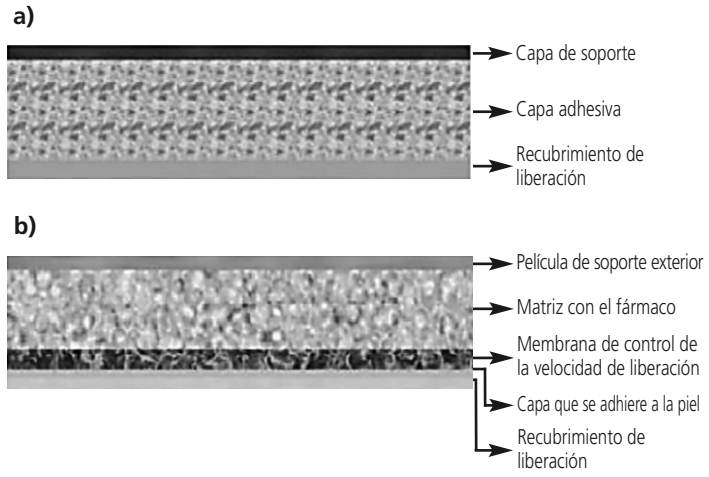


Figura 7. Parches de tipo matricial. (a) matriz convencional o de primera generación y (b) matriz con membrana de control o de segunda generación[45]



parche. Una vez preparada la zona, se debe comprobar que el parche no está dañado o cortado, quitar la capa protectora y aplicar sobre la piel presionando suavemente con la palma de la mano durante unos 30 segundos. Finalmente hay que comprobar que los bordes están correctamente adheridos y lavarse las manos posteriormente[48].

Una vez aplicado el parche, se produce una liberación sistémica continua (proceso cinético de orden 0) del principio activo durante 72 horas[50]. La liberación del principio activo se debe al gradiente de concentración que hay entre el parche y la menor concentración en la piel. La piel absorbe el fentanilo de manera que se crea un reservorio en las capas altas de ésta. A partir de dicho reservorio, el fentanilo difunde a través de la piel hasta alcanzar la circulación sistémica y ejercer su efecto. Son la matriz polimérica y la difusión del fentanilo a través de las capas de la piel las que garantizan que la liberación sea constante, consiguiendo una biodisponibilidad del 92%[48], lo que indicaría que el fármaco no es degradado ni por el metabolismo cutáneo ni por la microbiota[50].

Sin embargo esta absorción puede verse afectada por distintos factores como son la temperatura corporal y el flujo sanguíneo periférico, que en pacientes con fiebre incrementa un tercio la absorción del fentanilo, por lo que podría aparecer toxicidad. El ejercicio físico, que al incrementar el flujo sanguíneo cutáneo aumenta el paso del fentanilo a circulación sistémica desde el reservorio y una excesiva hidratación y presión sobre la zona de aplicación pueden aumentar también su absorción[50].

Tras la aplicación inicial, las concentraciones plasmáticas de fentanilo aumentan gradualmente y se estabilizan entorno a las 12-24 horas, permaneciendo constantes durante el resto de la aplicación. Dos horas después de la aplicación del parche ya se detectan concentraciones plasmáticas de fentanilo, pero hasta pasadas 8 horas no aparece su efecto analgésico, por eso podría ser necesario administrar una dosis de rescate[49].

Una vez retirado el parche, la concentración plasmática de fentanilo cae lentamente a la mitad en unas 16-20 horas, debido al reservorio de fármaco formado en la piel. Esto puede ser útil porque permite seguir teniendo controlado el dolor entre 12-24 horas después de haber quitado el parche. Pero, también hay que tener en cuenta que los efectos adversos pueden continuar una vez retirado el parche[49].

Consumo de opioides en España. Caso particular del fentanilo

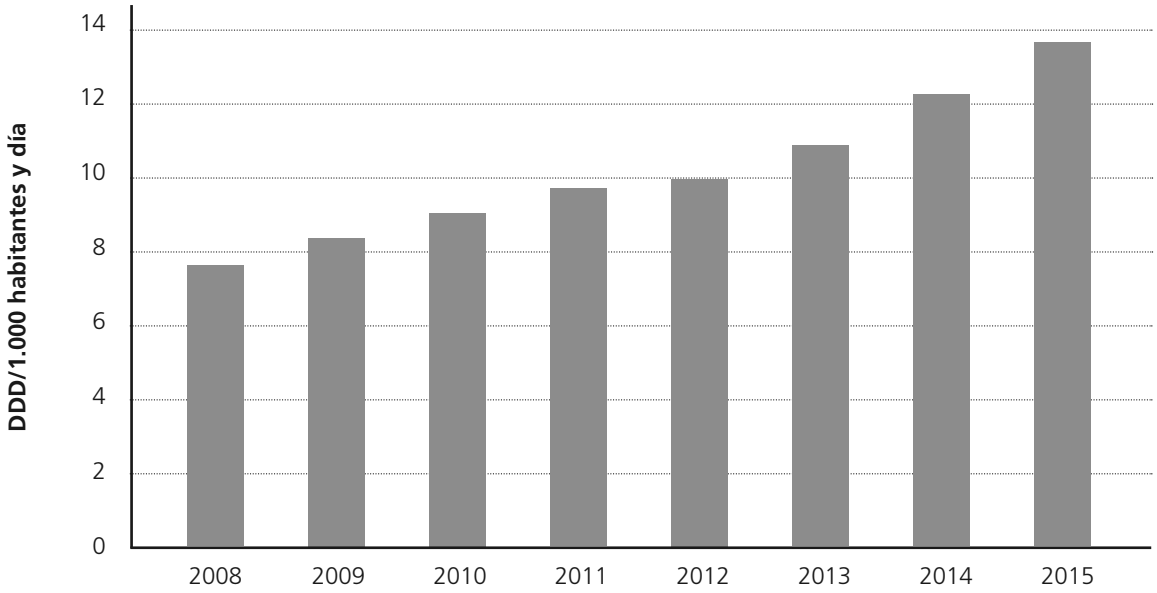
El 21 de febrero de 2018, la AEMPS publicaba una nota informativa para comunicar la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para los medicamentos de liberación inmediata de fentanilo[20]. Esta nota aparece como consecuencia del aumento creciente del consumo global de fentanilo en España. Según el informe de utilización de medicamentos opioides en España durante los años 2008-2015, el consumo de éstos era en 2008 de 7,25 DHD (dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día), pasando en 2015 a ser de 13,1 DHD (Figura 8)[51].

El informe hace referencia a que durante este periodo de tiempo los principios activos comercializados han permanecido más o menos estables, se ha comercializado la combinación de tapentadol y oxicodona, y han dejado de estar en el mercado dihidrocodeína y dextropropoxifeno porque no tenían un consumo muy elevado. Además, se han comercializado nuevas formas farmacéuticas de liberación rápida de fentanilo, tanto orales como nasales.

El fentanilo representa el 17,51% del consumo total de opioides en España en el 2015, pasando de 1,43 DHD a 2,33 DHD, casi el doble. La forma más usada es la de fentanilo transdérmico, que supone el 84% del total del consumo de fentanilo[51].

En más del 40% de los casos se utilizó el fentanilo de liberación inmediata en pacientes con dolor irruptivo no oncológico, indicación que no está autorizada para estos medicamentos. De esta forma aumenta el riesgo al abuso y/o dependencia, ya que a nivel mundial la mayor proporción de casos de abuso y dependencia se ha dado en pacientes que estaban usando estas formas farmacéuticas fuera de indicación. Según el Sistema Español de Farmacovigilancia, aproximadamente el 60% de los casos notificados de abuso y/o dependencia como sospecha de reacción adversa eran pacientes que lo usaban para una indicación no autorizada en la ficha técnica. Basándose en estos datos la AEMPS alerta del riesgo que conlleva usar dichos medicamentos fuera de su autorización, por lo que se recomienda respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata para disminuir el riesgo de abuso y/o dependencia, utilizándose exclusivamente para su indicación autorizada, el tratamiento del DIO[20,52].

Figura 8. Consumo de opioides en España 2008-2015[51]



Debido a este elevado riesgo de provocar abuso y/o dependencia, en otros países como es el caso de Estados Unidos, sólo puede accederse al fentanilo transmucosa a través de un programa restringido de la FDA, denominado *Estrategia de Evaluación de Riesgos y Mitigación*. Para prescribir estos medicamentos los médicos tienen que realizar una formación específica online y tanto médicos como farmacéuticos deben llevar un registro específico de cada paciente. De esta forma se pretende reducir el riesgo de abuso y sobredosis no intencionada. Sin embargo, en España estas precauciones no se llevan a cabo todavía[53].

En el mes de marzo de 2019, el grupo de trabajo de opioides de la SED llegó a una serie de conclusiones sobre el manejo de los mismos[54]. Este grupo consideró que, aunque la epidemia de opioides continúa en EE.UU., no existe esta epidemia ni en España ni en Europa, ya que, aunque es cierto el aumento considerable del consumo de opioides en Europa (en España el consumo se ha doblado en los últimos 20 años), las cifras de consumo son mucho menores que las de EE.UU. El pasado 2018 murieron 611 personas debido al abuso de fentanilo en España, a pesar de que el consumo de éste es bajo. Lo que está claro es que el peligro del fentanilo no está en el fármaco mismo, sino en cómo se usa éste. Por eso es fundamental la correcta formación de los profesionales sanitarios y los pacientes en el uso correcto de estos medicamentos. Así, como saber detectar en los pacientes, mediante escalas, el riesgo de abuso de opioides que presentan y que podrían provocar la adicción. Algunos de estos factores de riesgo son: la asociación de opioides con benzodiazepinas; antecedentes de abuso o psiquiátricos; edad, especialmente jóvenes; abuso del alcohol y los problemas sociales e individuales del paciente.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Farmacología de los opioides. EMC - Anestesia-Reanimación. 2018;44(2):1-24.
2. Muriel C, García-Castaño M, Yusta G, Sánchez-Montero F. Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC): revisión. Rev Soc Esp Dolor. 2000;7:319-326.
3. Barral M. Fentanilo: de analgésico a dolor de cabeza para el gobierno de EE.UU; 2018 [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://www.heraldo.es/noticias/sociedad/2018/09/07/fentanilo-analgesico-dolor-cabeza-para-gobierno-ee-1265422-310.html.
4. National Institute on Drug Abuse. El fentanilo; 2019 [Consultado Enero 2020]. Disponible en: https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/el-fentanilo.
5. Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ. Farmacología de los analgésicos opiáceos. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf.
6. Garzón-Rodríguez C, Farriols-Danés C, Rovira-Oliva G, Rodríguez-Trujillo M, Porta i Sales J. Guía práctica para el manejo del dolor irruptivo oncológico; 2013. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: http://www.academia.cat/files/204-5902-FITXER/GUIACastellanov1.pdf.
7. Álamo C, Zaragozá-Arnáez C, Noriega-Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Rev. Soc. Esp. Dolor 2017;24(4):188-200.
8. Decruynaere C, Bragard D. Evaluación del dolor: aspectos metodológicos y utilización en la clínica. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física 2018;39(4):1-14.
9. Dopico-Santamariña LM, Hermida-Porto L. Guía Clínica de manejo del dolor oncológico, 2019. [Consultado Enero 2020]. Disponible en: https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/manejo-dolor-oncologico/.
10. García-Adrián S, Marrupe-González D, Barrio-Alonso MJ, Vargas-Torres R, García-Rodrigo R, Quibén-Pereira R. Diagnóstico: pautas diagnósticas y la adecuada gestión del dolor basal y del dolor irruptivo. Med. Paliat. 2015;22:10-14.
11. Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. Rev. Soc. Esp. Dolor 2008;15(5):308-324.
12. Esparza-Miñana JM. Diagnóstico y tratamiento médico del dolor irruptivo. Med. Clin. 2018;150(3):14-118.
13. Portenoy R, Hagen N. Breakthrogh pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41:273-281.
14. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Consultado Enero 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html.
15. Tormo-Ferrero V. Vías de administración de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Med. Paliat. 2015;22:27-32.
16. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. Support Care Cancer. 2016;24(2):961-968.
17. Guo Y, Singh AP. Emerging strategies for enhancing buccal and sublingual administration of nutraceuticals and pharamaceuticals. J. Drug Deliv. Sci. Technol. 2019;52:440-451.
18. Paredes-Mogollo A. Importancia de la vía nasal para la administración de opioides. Med Paliat. 2015;22:33-45.

19. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal fentanyl versus fentanyl pectin nasal spray for the management of breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. The Journal of Pain. 2014;15(6): 602-607.
20. AEMPS: Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. 2018. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf?x17133.
21. Real Farmacopea Española, 2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0478.
22. Ficha Técnica de Actiq® (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64060/FT_64060.html.
23. Ficha Técnica de Abfentiq® (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81259/FT_81259.html.
24 Arydol: dolor irruptivo. [Consultado en Mayo 2019] Disponible en: http://arydol.com/temas/dolor/dolor-cronico/dolor-irruptivo/.
25. López E, Tovar I, Romero J, Zurita M. Eficacia analgésica del citrato de fentanilo oral transmucosa en el dolor rectal irruptivo de pacientes oncológicos. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2010;17(1):16-21.
26. Ficha Técnica de Effentora® (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08441001/FT_08441001.html.
27. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, et al. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. J. Pain Symptom. Manage. 2015;50(5): 579-586.
28. Real Farmacopea Española, 2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1807.
29. Ficha Técnica de Abstral®. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT_70501.html.
30. Ficha Técnica de Avaric®. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76976/FT_76976.html.
31. Guía para pacientes y cuidadores sobre el uso de Avaric®, 2015 (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/174.
32. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Harabisova S, Bullier F, et al. A randomized, placebo-controlled study of a new sublingual formulation of fentanyl citrate (fentanyl ethypharm) for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin Ther. 2014;36(3):357-367.
33. Ficha Técnica de Breakyl®. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74150/FT_74150.html.
34. Breakyl® película bucal. Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2018. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/1009.
35. Real Farmacopea Española, 2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=0676.
36. Ficha Técnica de Instanyl® (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09531015/FT_09531015.pdf.
37. Ficha Técnica de PecFent® (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10644001/FT_10644001.html.
38. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs 2017;77(7):747-763.
39. Actiq/Abstral/Effentora: Tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor crónico por cáncer. Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Instituto Catalán de Oncología, 2010. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/Farmacia/medicaments/arxius/comparatiu_actiq_abstral_affentora_20100721.pdf.
40. Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. CNS Drugs 2012;26(6):509-535.
41. Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: An indirect mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ Supportive & Palliative Care 2012;2(2):156-162.
42. López-Mongil R, Moreno-Villajos N, Escudero-Andrés JM, Tellaeche Y, Achón y Tuñón M. Patologías del Envejecimiento: El dolor como gran síndrome geriátrico (II). Aula de la Farmacia 2019;15(130):9-18.
43. Real Farmacopea Española, 2015. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: (https://extranet.boe.es/farmacopea/doc.php?id=1011.
44. Llovet i Traveset E. Parches transdérmicos. Centro de Información de Medicamentos de Cataluña. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=201:pa&lang=es.
45. Proyecto REDES: Manejo del dolor con opioides. [Consultado Mayo 2019]. Disponible en: http://www.srgyg.org/datos/Proyecto%20REDES.pdf.
46. García Quetglas E, Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada, Campanero Martínez MA, Urdaneta Abate M. Fentanilo. Sistema terapéutico transdérmico y características de las distintas formulaciones. Dolor 2007;22(4):195-205.
47. Torres LM, Collado F, Martínez-Vázquez de Castro J, Calderón E, Sánchez-Pardo J, Molano JL, del Álamo C. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. Rev. Soc. Esp. Dolor 2009;16(1):21-28.
48. Ficha Técnica de Fentanilo Matrix Cinfa (AEMPS). [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71854/FT_71854.html.
49. Torres LM, Calderón E, Rey RM. Fentanilo transdérmico (Durogesic®): características farmacológicas y aplicación clínica. Rev. Soc. Esp. Dolor 1999; 6:121-131.
50. Navarro Ruiz A, Borrás Blasco J, Martínez Ramírez M, González Delgado M. Sistema de liberación transdérmico de fentanilo: una nueva forma de analgesia oncológica. Farm Hosp. 2000;24:64-73.
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Madrid: AEMPS; 2017. Informe de utilización de medicamentos U/OPI/V1/13022017. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf.
52. Fernández Hernández M, Bouzas Pérez D. Fentanilo de liberación rápida: la punta del iceberg. Rev. Soc. Esp. Dolor 2017;25(1):62-63.
53. Farmacia de Atención Primaria. Riesgo de adicción a fentanilo transmucoso, un problema a tener en cuenta. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://farmaciadeatencionprimaria.com/2017/03/28/riesgo-de-adiccion-a-fentanilo-transmucoso-un-problema-a-tener-en-cuenta/.
54. Sociedad Española del Dolor. Grupo de trabajo de opioides. Jornadas de actualización en el manejo de opioides, 2019. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: file:///C:/Users/Administrador/Downloads/conclusiones-jornada-opioides-2019.pdf.

Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with sitagliptin

Díaz-Acedo R[1], Serrano-Giménez R[1], Hernando-Jiménez V[2], Fobelo-Lozano MJ[1]
1 Servicio Farmacia
2 Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital de Valme. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 10/06/2019 - Fecha de aceptación: 03/08/2019

SUMMARY
We present one clinical case of diagnosed inflammatory bowel disease, as a probable adverse reaction to sitagliptin. Sitagliptin is a dipeptidylpeptidase (DPP)-4 inhibitor authorised for the type II diabetes mellitus treatment in adult patients who do not achieve good blood glucose control and if other therapeutic alternatives are not correctly tolerated. In addition to the DPP-4 role in the gastric hormones release and glucose homeostasis, the DPP-4 involvement in the inflammatory response is known. However, the relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and inhibition of PPD-4 is controversial. On the one hand, the T lymphocytes of patients with this pathology seem to express high levels of the enzyme DPP-4, so their inhibition could be associated with a decrease in the activity of IBD. On the other hand, in a cohort study of patients treated with oral antidiabetics an increased risk of IBD was observed and there are different published cases of IBD occurrence during the use of sitagliptin.

Key Words: **Sitagliptin, Crohn's disease, adverse effect.**

Debut de enfermedad inflamatoria intestinal durante el tratamiento con sitagliptina

RESUMEN
Presentamos un caso de debut de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como probable reacción adversa a la administración de sitagliptina. Sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) autorizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en pacientes adultos que no consiguen buen control de la glucemia, o si el resto de alternativas terapéuticas no son bien toleradas.
Además del papel de la DPP-4 en la liberación de hormonas gástricas y en la homeostasis de la glucosa, se sabe que esta enzima también está implicada en la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la relación entre la EII y la inhibición de la DPP-4 es controvertida. Por un lado, los linfocitos T de los pacientes con esta patología parecen expresar altos niveles de la enzima DPP-4, por lo que su inhibición se podría asociar a un descenso en la actividad de la EII. Por otro lado, en un estudio de cohortes de pacientes tratados con antidiabéticos orales se observó un aumento del riesgo de EII y existen diferentes casos publicados de aparición de IBD durante el uso de sitagliptina.

Palabras clave: **Sitagliptina, enfermedad de Crohn, reacción adversa.**

INTRODUCTION

Sitagliptin is a dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor authorised for the type II diabetes mellitus treatment in adult patients who do not achieve good blood glucose control or if other therapeutic alternatives are not correctly tolerated.

DPP-4 is an enzyme responsible for degrading incretines, such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)[1]. In addition to this role, the DPP-4 involvement in inflammatory response and immune activity is known[2]. However, regarding to the relationship between inflammatory bowel disease (IBD) and DPP-4 inhibition, there is controversy. On the one hand, some studies claim that an improvement in activity[3] and a decrease in the incidence[4] of this disease occur in subjects treated with those drugs. On the other hand, the appearance of cases of IBD during the treatment with DPP-4 inhibitors[5-6] has been published too.

We present a debut of Crohn's disease (CD) in a patient treated with sitagliptin.

CASE REPORT

Female, 75-year-old, with a personal history of type II diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis, both newly diagnosed. She underwent treatment with metformin and sulfonylureas. Both were removed due to poor tolerance and sitagliptin 50 mg per day was initiated. Two months after the onset, the patient was admitted to hospital for fever and abdominal pain, diagnosed with myelodysplastic syndrome with multiline dysplasia. During admission, computerized axial tomography (CT) images of terminal ileum with significant diffuse thickening were described. One month later, she was admitted again with abdominal pain, fever, besides diarrhea and loss of 10 kg of weight were noted. Coprocultures and *Clostridium Difficile* toxin detection resulted negative. Thereupon, a new CT is performed resulting in ileitis-compatible images. In the Entero-Magnetic resonance imaging (Entero-MRI) a collection of predominantly aerial content was noted (it was not observed in

Reyes Serrano Giménez ◆ Hospital de Valme -Servicio de Farmacia (planta sótano) ◆ Carretera de Cádiz, s/n ◆ 41014 Sevilla (España)
reysergim@gmail.com

previous CT scans); it was compatible with an abscess secondary to an ileum deep ulceration.

A diagnosis of active stenosing and penetrating IBD, possibly CD, was made. It was started a corticosteroids treatment, with significant clinical improvement after onset. During this second admission, the Endocrine Service suspended sitagliptin and replaced it with insulin therapy, which was maintained after hospital discharge. Forty-five days later, the patient reentererd because of clinical worsening (intra-abdominal abscess). Due to active disease, associated with hematological disease, a surgical treatment was proposed, but it was rejected because of extensive involvement. After clinical stabilization, due to prolonged antibiotic treatment and corticorrefractoriness, a biological treatment with vedolizumab was started in agreement with Hematology. From a digestive point of view, abdominal pain and digestive intolerance persisted, both to oral supplements and to different enteral nutrition formulas. From the hematological point of view, she presented multifactorial anemia and neutropenia. Three vedolizumab induction dose were administered. The patient presented bacteremia on two occasions, and deceased two months later.

DISCUSSION

DPP-4 is a T lymphocyte surface antigen involved in the activation, maturation and homeostasis of T lymphocytes, so this enzyme inhibition could be related to immune system alterations. DPP-4/CD26 has been described as a migration and maturation mediator of T lymphocytes; as a consequence, there are studies supporting the negative effect of this inhibition and others defending the protective effect in immune-related diseases.

Regarding to the first, they claim that lower than normal TCD4 lymphocytes levels were noted in mice with a deficiency in this enzyme or treated with DPP-4 inhibitors[2]. On the other hand, a sitagliptin compared to placebo randomized study in humans was published[7]; an increase in DPP-4/CD26 expression in the T lymphocytes of patients treated with sitagliptin was detected at the beginning of the treatment, but it was not maintained after the 28th day of follow-up. So, it was not found other significant differences that demonstrated the sitagliptin immunomodulatory action.

On the other hand, in patients with some autoimmune diseases, alterations in DPP-4 levels have also been found[8]. In fact, reduced levels of the enzyme were observed in serum samples from patients with active CD compared to healthy patients' samples. Similarly, a reduction in the expression of the enzyme in intestinal tissue was found in diseased individuals. Even though no relationship was established between levels of DPP-4 and disease activity[8].

The immune system-related adverse reactions described in the sitagliptin data sheet[1] are interstitial lung disease, acute pancreatitis, cutaneous vasculitis or bullous pemphigoid. Although the development of other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) or IBD are not included in the typical DPP-4 adverse reactions, a case of sitagliptin-induced RA has been published in a type II diabetes mellitus patient, with clinical onset of the RA after three months of treatment with DPP-4 inhibitors[9].

Focusing on IBD, two studies have recently been published. In one of them, a higher prevalence of CD and Hashimoto's thyroiditis has been observed in a group of patients treated with DPP-4 inhibitors compared to another group not receiving them[5]. The other one is a cohort study by Abrahami et al.[6] which includes patients over 18 years of age, who had never been treated with insulin and who started treatment with DPP-4 inhibitors; they included 30,488 patients with DPP-4 inhibitors treatment, with median treatment duration of 1.6 years. The use of these drugs was associated with a 75% increased risk of IBD (53.4 *vs.* 34.5 per 100.000 patients/year. Hazard Ratio (HR) 1.75, confidence interval 1.22-2.49). In addition, secondary analyses showed an increased risk of developing IBD in patients who maintained treatment with DPP-4 inhibitors for a longer period.

In the South Health Management Area of Seville, there are currently a total of 2.391 patients undergoing treatment with sitagliptin. The patient in our case had not previously been treated with insulin, although she had been treated with metformin and sulfonylureas and three months after the onset of sitagliptin she was diagnosed with CD. The suspected adverse drug reaction was notified to the Andalusian Centre of Pharmacovigilance.

Conversely, DPP-4 inhibition has been associated in some studies with an colitis improvement in mice; consequently it has been attributed a therapeutic potential in IBD to DPP-4 inhibitors[3]. In addition, a cohort study in type II diabetes mellitus patients has also been published and its results indicated a lower incidence in the appearance of RA and systemic lupus erythematosus in the group treated with DPP-4 inhibitors[4].

As a conclusion, DPP-4 inhibitors effect on the immune system is a controversial and recently discussed topic. Therefore, and because the onset or worsening of this kind of diseases is a relevant event, it must be necessary to monitor the start or aggravation of symptoms suggestive of IBD or RA among others.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha Técnica de sitagliptina. [Spanish Agency of Medicines and Health Products. CIMA (Drug Information Center)]. Sitagliptin Technical Data Sheet. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/107382008/FT_107382008.pdf. Accessed October 03, 2018.
2. Klemann C, Wagner L, Stephan M y von Hörsten S. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. Clin Exp Immunol. 2016;185:1-21. Doi: 10.1111/cei.12781
3. Salaga M, Mokrowiecha A, Zielinska M, Malecka-Panas E, Kordek R, Kamysz E, et al. New Peptide Inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, EMDB-1 extends the half-life of GLP-2 and attenuates colitis in mice after topical administration. J Pharmacol Exp Ther. 2017;364:92-103.
4. Kim SC, Schneeweiss S, Glynn RJ, Doherty M, Goldfine AB y Solomon DH. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-bases cohort study. Ann Rheum Dis. 2015 Nov;74(11):1968-75. Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205216.
5. Kridin K, Amber K, Khamaisi M, Comaneshter D, Batat E y Cohen AD. Is there an association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and autoimmune disease? A population-based study. Immunol Res. 2018;66:425-430.
6. Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OHY, Renoux C, Bitton A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. BMJ. 2018; 360:k872.
7. Price JD, Linder G, Li WP, Zimmermann B, Rother KI, Malek R, et al. Effects of short-term sitagliptin treatment on immune parameters in healthy individuales, a randomized placebo-controlled study. J Clin Exp Immunol. 2013;174: 120-128.
8. Moran GW, O'Neill C, Padfield P y McLaughlin JT. Dipeptidyl peptidase-4 expression is reducen in Crohn's disease. Regul Pept. 2012;177:40-45.
9. Yokota K e Igaki N. Sitagliptin (DPP4 Inhibitori)-induced rheumatoid arthritis in type 2 diabetes mellitus: A case report. Intern Med. 2012;51:2041-2044.

Pharmacokinetic monitoring in ambulatory treatment with teicoplanin for chronic knee prosthetic infection

Martínez-Romero GJ[1], Nagore Gallego MD[2], Gómez Marín R[3], Serrano Olaizola A[4]
1 Pharmacy Department. Manises Hospital. Valencia (Spain)
2 Geriatric Unit. Department of Internal Medicine. Manises Hospital. Valencia (Spain)
3 Pharmacy Department. Quirón Torrevieja Hospital. Alicante (Spain)
4 Orthopedic Surgery Department. Manises Hospital. Valencia (Spain)

Fecha de recepción: 23/04/2019 - Fecha de aceptación: 02/06/2019

SUMMARY
We report a patient with chronic knee prosthetic infection, underwent multiple surgical procedures and previous antibiotic treatments. Traumatologist indicated chronic suppressive antibiotic treatment and no further surgery was indicated due to the patient´s high comorbidity. A microbiology examination revealed the presence of hetero-resistant Staphylococcus epidermidis strains, which meant the possibility of being treated only with linezolid or glycopeptides. It was discarded a chronic use of linezolid due to reasons of hematological toxicity and optical and peripheral neuropathy described in treatments over 28 days. Teicoplanin was proposed for good pharmacokinetic profile, which makes it optimal for outpatient management regimes. Monitoring of treatment was based on the pharmacokinetics monitoring teicoplanin trough levels, and dose adjustment based on them. Monitoring inflammation parameters, hematology and renal function was performed to monitor the effectiveness and toxicity of treatment. During the follow-up period (18 months) patient presented a satisfactory clinical evolution without notable toxicity. In this sense, in selected patients, teicoplanin with outpatient management may be useful in treating chronic infections of joint prosthesis.

Key Words: **Teicoplanin, pharmacokinetic monitoring, prosthetic infection.**

Monitorización farmacocinética ambulatoria de teicoplanina por infección crónica de prótesis de rodilla

RESUMEN
Presentamos el caso de un paciente con infección crónica de prótesis de rodilla, sometido a múltiples intervenciones quirúrgicas y tratamientos antibióticos previos. La indicación de Traumatología es tratamiento antibiótico de supresión crónico, contraindicando nueva intervención quirúrgica. En esta situación, se constata que la infección está causada por una mezcla de cepas de Staphylococus epidermidis con heterorresistencia con sensibilidad únicamente a linezolid y a glupopéptidos. Se descartó el uso crónico de linezolid por razones de toxicidad hematológica y neuropatía óptica y periférica descritos en tratamientos superiores a 28 días. Se propuso teicoplanina por su buen perfil farmacocinético, que la hace óptima para regímenes de administración ambulatoria. El seguimiento del tratamiento se basó en la monitorización farmacocinética de los niveles valle de teicoplanina, y ajuste de dosis en función de los mismos. Se realizó seguimiento de parámetros de inflamación, hematológicos y de función renal para monitorizar la efectividad y toxicidad del tratamiento. El paciente presentó durante el periodo de seguimiento (18 meses) una evolución clínica satisfactoria sin toxicidad destacable. En este sentido, en pacientes seleccionados, teicoplanina administrada por unidades ambulatorias de administración de antibióticos puede resultar útil en el tratamiento de infecciones crónicas de prótesis articulares.

Palabras clave: **Teicoplanina, monitorización, niveles valle, infeccion prótesis articular.**

Hospital de Manises (Servicio de Farmacia) ◆ Avda. de la Generalitat Valenciana, 50 ◆ 46940 Manises. Valencia (España)
gmartinez@hospitalmanises.es

INTRODUCTION

Teicoplanin is an antibacterial glycopeptide against gram+ cocci whose clinical efficiency correlates with permanence over the MIC, especially with the AUC_{24h}/MIC value. For this reason, it is important to monitor trough concentration and individually adjust doses to keep trough levels above 10 µg/mL. Teicoplanin offers the ideal pharmacokinetic characteristics ($t_{1/2}$: 100-170h) to be used by hospital home care units (HHCU) in an ambulatory setting.

We present a case of an 83-year-old man with high blood pressure, dyslipidaemia, COPD, hypertensive cardiopathy, brady-tachycardia syndrome with paroxysmal atrial fibrillation, and heart failure and secondary respiratory episodes, chronic kidney failure and hypothyroidism.

In June 2014, he came to our hospital about his left knee infection, operated on 10 occasions. It was verified that he had arthrodesia infection, and that two fistulae were present for which treatment with cotrimoxazole was administered. Amputation was considered, but the patient preferred chronic antibiotic treatment and fistula cleansing. He remained stable until July 2016, when the fistulae became worse and withdrawing the osteosynthesis material by surgical cleaning was considered. He underwent surgery in February 2017 and a stud from the arthrodesia was removed, while a spacer with vancomycin and gentamicin was placed. While still in hospital, he started treatment with rifampicin and vancomycin, plasma concentration was monitored and the individual dose was adjusted.

A microbiology examination revealed the presence of hetero-resistant Staphylococcus epidermidis strains, which meant the possibility of being treated only with linezolid or glycopeptides. Traumatologist indicated chronic suppressive antibiotic treatment given the risk of infection persisting, and no further surgery was indicated due to the patient's high comorbidity. The patient was placed on oral linezolid treatment, 600 mg/12h, but because of his chronic treatment indication, other options were assessed by the multidisciplinary team involved (geriatrician, traumatologist, a doctor from HHCU and a pharmacist) since haematological[1] and neuropathic[2] toxicity, along with high cost[3], (although now, with the generic presentation this is not a problem) would limit its chronic use. After being on linezolid treatment for two and a half months, treatment was changed to teicoplanin, administered through the HHCU at the patient's home, along with pharmacokinetic monitoring in the Pharmacy Service. The guidelines of the BSAC European OPAT Summit Conference of March 2011, by the Greater Glasgow and Clyde NHS, were followed. This consisted in administering a loading dose according to creatinine clearance and the patient's weight, followed by a dispensing plan of 3 days/week (Mondays, Wednesdays and Fridays) with dose based on kidney function. After the initial phase, trough levels were first determined, which fell within the therapeutic range (trough level: 15.5 µg/mL). This pattern was later altered to two days/week (Mondays and Thursdays) and the trough concentration (trough level) after 3 weeks was 10.7 µg/mL. At this point of the treatment, a decision was made to ensure viable treatment and one that the patient would accept, which involved attempting weekly administering teicoplanin. A search in the literature was done and one similar clinical case[4] was found. A decision was made to weekly administer 2,800 mg of teicoplanin, and to monitor trough level fortnightly and kidney function weekly, plus doing a blood count and monitoring inflammation parameters (CRP/ESR). During the 18-month follow-up, the mean trough level value for teicoplanin was 16.03 µg/mL (within the range of 9.2-24.6 µg/mL; figure 1). At the beginning, doses were adjusted according to trough level and kidney function to target 15 µg/mL. Then we incorporated the population pharmacokinetic model published by Ogawa et al.[5] and through the NONMEM programme, v.7.3.0 (non-linear mixed effects model). Individual PK parameters were estimated with the Bayesian approach, with which different dose adjustment scenarios were simulated to help with decision making. The patient's evolution has been satisfactory as no sign of inflammation has appeared and the fistulae cured. Two hospitalisations for decompensation of the patient's heart pathology with high associated

Figure 1. Temporal evolution of the inflammation parameters and of the trough concentration for teicoplanin

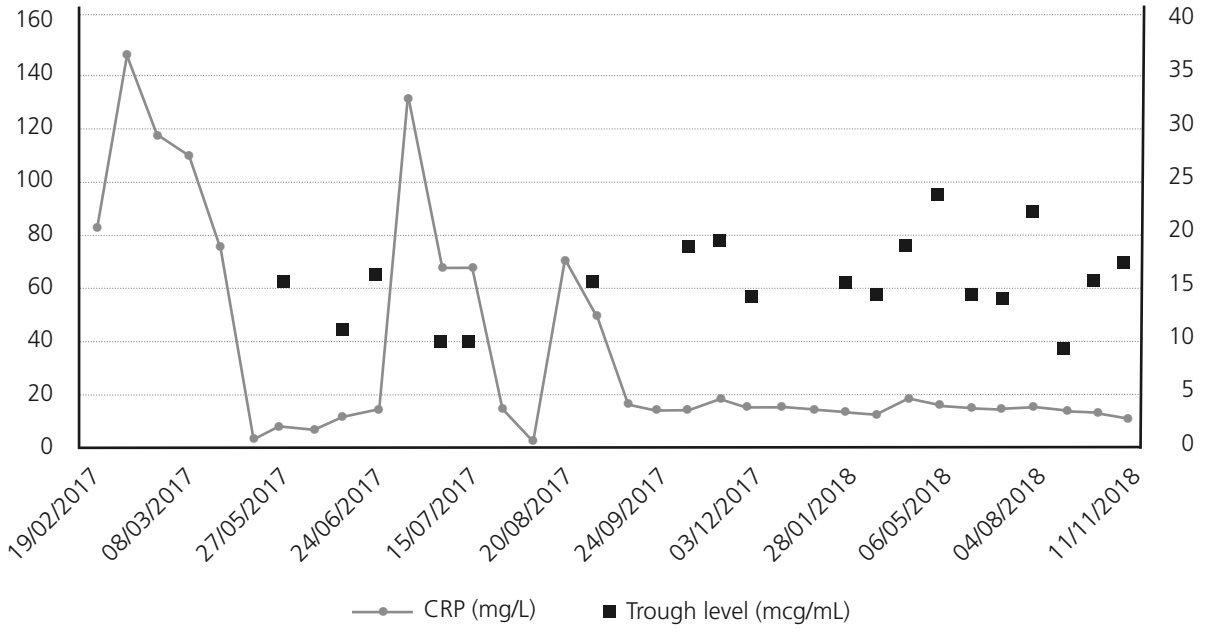
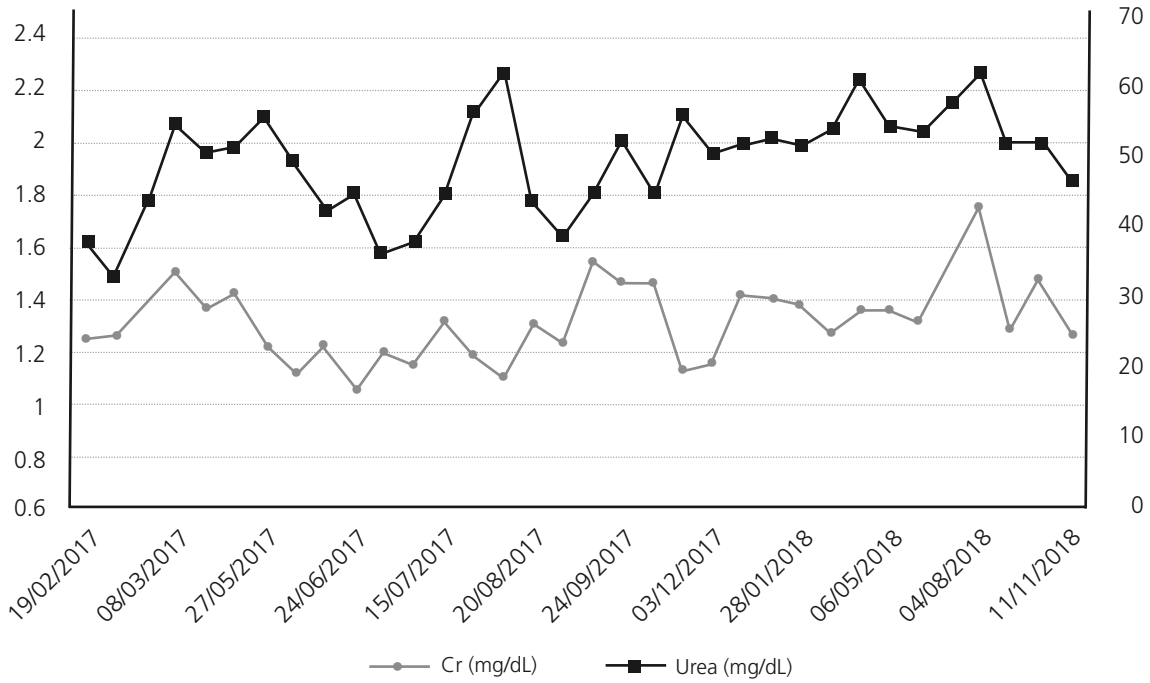


Figure 2. Temporal evolution of the kidney function parameters



CRP/ESR (Figure 1) are noteworthy, but his knee was inflammation-free. Figure 2 illustrates kidney function evolution in creatinine and serum urea terms. His worsened condition in summer was due to dehydration from not drinking enough water. This was corrected, baseline levels were restored, and no significant worsening was evidenced. Haematologically speaking, the values for the following remained stable; haemoglobin (mean:12.7 g/dL range: 11.8-13.6 g/dL), leukocytes (mean: 5.7x10^3 range: 4.4-7.2x10^3) and platelets (mean:180x10^3 range:122-271x10^3); and no toxicity was seen. The patient is still (November 2018) on the weekly intravenous teicoplanin treatment, adjusted according to individual PK parameters, estimated to obtain a trough level of 10-15 µg/mL. Based on this clinical case and the aforementioned one, 4 teicoplanin, along with pharmacokinetic and toxicity monitoring, is an alternative in patients with chronic osteoarticular infection by Gram+ in whom treatment with oral antibiotics for toxicity and/or resistances is not feasible.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

BIBLIOGRAPHY

1. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, Fucile S, Gulisano C, Rizzardini G, Clementi E. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. Int J Antimicrob Agents. 2013;41:586-9.
2. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. Lancet Infect Dis. 2004;4:528-31.
3. Dilip Nathwanil, Gavin D. Barlow, Katherin Ajdukiewicz, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51:391-396.
4. Long-term, once-weekly outpatient teicoplanin use for suppression of chronic prosthetic joint infection. Letters to the editor. Int J. Antimicrob Agents. 2013; 41:197-202.
5. Ryuichi Ogawa, Seiichi Kobayashi, Yuki Sasaki, Mizue Makimura, Hirotoshi Echizen. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection. Int J Clin Pharm TH. 2013;5:357-66.

JUNTOS, AVANZAMOS CON PASO FIRME HACIA EL FUTURO DE LA MEDICINA BIOLÓGICA.

HEALTHCARE
CELLTRION
www.celltrionhealthcare.com

KERN PHARMA | Biologics
www.kernpharmabiologics.com

Necrosis esofágica aguda secundaria a quimioterapia por cáncer de colon

Pacheco López P[1], Titos-Arcos JC[1], Ricote Sánchez G[2], León Villar J[1]
1 Servicio de Farmacia
2 Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 02/06/2019 - Fecha de aceptación: 01/07/2019

RESUMEN
La necrosis esofágica aguda es un trastorno clínico raro de etiología desconocida, incidencia baja y pronóstico generalmente malo. Presentamos un caso de esófago negro en paciente con vómitos copiosos, disfagia y mucositis, que estaba siendo tratado con quimioterapia con intención paliativa en el contexto de un adenocarcinoma de sigma metastásico. El diagnóstico se determinó mediante gastroscopia a consecuencia de hematemesis de sangre coagulada y heces melénicas durante el ingreso hospitalario. La esofagitis necrosante se ha relacionado clásicamente con algunos agentes infecciosos oportunistas y con el uso prolongado de determinados fármacos pero hasta ahora no existe bibliografía abundante que relacione este síndrome con la quimioterapia. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución del paciente para poder determinar si el agente desencadenante de esta reacción adversa fue el tratamiento antineoplásico intravenoso.

Palabras clave: **Esofagitis, necrosis, quimioterapia, cáncer, colon.**

Acute esophageal necrosis secondary to chemotherapy for colon cancer

SUMMARY
Acute esophageal necrosis is a rare clinical disorder of unknown etiology, low incidence and poor prognosis. We present a case of black esophagus in patient with copious vomiting, dysphagia and mucositis, who was being treated with palliative chemotherapy for metastatic sigmoid adenocarcinoma. The diagnosis was determined by gastroscopy as a result of hematemesis of coagulated blood and melenic stools during the patient's hospital admission. Necrotizing esophagitis has been classically related to some opportunistic infectious agents and to the prolonged use of certain drugs, but until now there is no abundant bibliography that attributes this syndrome to chemotherapy. The objective of this work is to analyze the evolution of the patient in order to determine if the black esophagus was caused for the intravenous antineoplastic treatment.

Key Words: **Esophagitis, necrosis, chemotherapy, cancer, colon.**

INTRODUCCIÓN

La necrosis esofágica aguda (NEA) o síndrome de esófago negro es un trastorno clínico raro de etiología desconocida, incidencia baja y pronóstico generalmente malo[1]. Es más frecuente en hombres que en mujeres y se asocia con edades avanzadas[2].

Muchos autores sostienen que su causa es un fallo isquémico, puesto que la estabilización hemodinámica consigue resolver la lesión en la mayoría de los casos[2]. Situaciones de bajo flujo sanguíneo mantenido como ocurre en el contexto de una insuficiencia cardíaca o en la sepsis, podrían favorecer la aparición de este proceso. Otros autores proponen como mecanismo responsable, el reflujo gastroesofágico prolongado a consecuencia de una obstrucción intestinal, quedando acumulado en el estómago y distendiendo el esófago hasta dañar su mucosa[3].

Presentamos un caso de NEA en paciente con vómitos copiosos, disfagia y mucositis, que estaba siendo tratado con quimioterapia con intención paliativa, en el contexto de un adenocarcinoma de sigma metastásico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 68 años que consulta en el Servicio de Urgencias por sintomatología digestiva compatible con un síndrome emético grado 3 con náuseas persistentes, vómitos de aspecto bilioso, disfagia a dieta blanda y estreñimiento de una semana de evolución tras la administración de su tercer ciclo de quimioterapia una semana antes. También presenta enteritis grado 3 y trombocitopenia grado 4 según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)[4]. Estos hechos motivaron el ingreso del paciente para control sintomático y de soporte.

Entre sus antecedentes personales destaca una esquizofrenia controlada sin tratamiento activo, aneurisma de aorta abdominal y hematoma cerebeloso espontáneo hace un año. Fumador y en tratamiento en ese momento con enoxaparina 40 mg y acetato de megestrol diario. Fue diagnosticado en junio de 2018 de adenocarcinoma de sigma estadio IV (metástasis hepáticas múltiples irresecables) KRAS y BRAF *wild type* en tratamiento con quimioterapia según esquema FOLFOX-CETUXIMAB (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino y cetuximab).

Pilar Pacheco López ◆ C/Puerta Nueva, 18. 5ºB ◆ 30008 Murcia (España)
Pilarpacheco17@gmail.com

Figura 1. Necrosis esofágica. Tercio proximal del esófago donde se aprecia la presencia de zonas necróticas que se distribuyen por la mucosa de manera radial

Durante su estancia hospitalaria, las medidas adoptadas fueron: restricción de dieta oral, nutrición parenteral, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, corticoides y antibioterapia (inicialmente cobertura antimicrobiana empírica con amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, fluconazol y aciclovir) y, posteriormente tratamiento específico con piperacilina-tazobactam y teicoplanina tras aislamiento en urocultivo de *E.coli* y *E.faecalis* responsables de un pico febril en el contexto de una infección del tracto urinario. Precisó vitamina K por disminución de la actividad de protrombina, transfusión de varios *pools* de plaquetas y hematíes ante anemia y trombopenia grave post quimioterapia.

Tras una semana de ingreso el paciente presentó hematemesis de sangre coagulada y heces melénicas que suscitaron una gastroscopia urgente en la cual se reveló la presencia de úlceras en el tercio proximal del esófago, que iban confluyendo en sentido distal con aparición de esófago negro a partir de los 20 cm desde arcada central de naturaleza isquémica (Figura 1). Píloro con abundantes ulceraciones de distribución radial sin sangrado activo que sugerían mucositis extensa. Resto sin alteraciones.

En una segunda gastroscopia realizada un mes después, se observaron hallazgos probablemente debidos a cambios evolutivos de la necrosis esofágica. Cardias abierto. Mucosa de cuerpo, antro, incisura y fundus normal. Píloro centrado y permeable. Bulbo con mucosa eritematosa y congestiva, sin úlceras, hallazgos compatibles con una mucosa regenerativa, en el contexto del paciente. Segunda porción duodenal normal.

Finalmente, el paciente recibe el alta tras estabilización clínica, hemodinámica, normalización del hemograma y tolerancia a líquidos. De igual manera se objetivó mejoría endoscópica de las lesiones isquémicas y mucositis hasta restitución parcial del epitelio esofágico.

DISCUSIÓN

El esófago negro se diagnostica mediante endoscopia y se caracteriza por la presencia de zonas necróticas en forma de anillo, generalmente acompañadas de exudado, que se extienden preferentemente por los dos tercios distales del esófago. Clínicamente suele cursar con hematemesis y melenas. Las complicaciones incluyen perforación, estenosis, sobreinfección microbiana y muerte[2].

En la actualidad no existe un tratamiento para este síndrome por lo que el enfoque terapéutico va destinado a tratar sus complicaciones derivadas, basándose en el aumento del flujo sanguíneo hacia la zona afectada, reduciendo las secreciones ácidas y las infecciones presentes, dada su alta probabilidad[5].

En nuestra revisión bibliográfica encontramos algunos casos de esófago negro debido a agentes infecciosos tales como *Lactobacillus acidophilus*[6] y *Penicillium crysogenum*[7], ambos con desenlace fatal.

La esofagitis inducida por fármacos es poco frecuente, sin embargo, existen casos que la relacionan con medicamentos, en su mayoría antibióticos como doxiciclina, clindamicina, y quinidinas. Otras drogas como AINEs o bifosfonatos se mencionan en casos aislados. La mayoría de los pacientes tienen un curso benigno, respondiendo bien a IBPs o sucralfato y suspendiendo la medicación responsable del evento adverso[8].

Un caso similar al nuestro ha sido descrito recientemente por Benitez *et al.*[9]. En él, un paciente tratado con quimioterapia para el cáncer de colon desarrolló una eso-

fagitis necrosante acompañada de una infección esofágica oportunista por *Actinomyces*, de modo que no se demostró una imputabilidad directa de la necrosis a la quimioterapia, al menos como factor único.

Asimismo, se han descrito casos aislados de NEA asociada a infección por herpes virus. Aunque dicha causalidad no fue confirmada, se postuló la posibilidad de que el tratamiento antiviral aplicado en este paciente tuviese un papel importante en la mejoría de la lesión esofágica[9].

Otros factores clásicamente relacionados con esofagitis infecciosa, que podrían derivar en NEA son la infección por citomegalovirus y por *Candida*, que aparecen fundamentalmente en pacientes inmunodeficientes, especialmente con VIH, aunque en la actualidad se están detectando también en personas inmunocompetentes[10]. En los casos de esofagitis por citomegalovirus en pacientes VIH positivos, es frecuente encontrar colonias de *Actinomyces*, por lo que este microorganismo también podría estar implicado en la evolución de esofagitis infecciosa hasta necrosis[9].

Según datos obtenidos y cedidos por el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia han sido notificados en España hasta el momento dos casos similares de esofagitis necrotizante por fármacos intravenosos; uno por terlipresina y otro por paclitaxel.

Este caso se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el sistema de "tarjeta amarilla".

Se han seguido los protocolos establecidos por nuestro centro sanitario para acceder a la historia clínica y no existen conflictos de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Lahbabi M, Ibrahimi A, Aqodad N. Acute esophageal necrosis: a case report and review. Pan Afr Med J. [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 10];14:109. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717723.
2. Gurvits GE. Black esophagus: acute esophageal necrosis syndrome. World J Gastroenterol. [Internet]. 2010 Jul 14 [cited 2018 Nov 10];16(26):3219-25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614476.
3. Lacy BE, Toor A, Bensen SP, Rothstein RI, Maheshwari Y. Acute esophageal necrosis: report of two cases and a review of the literature. Gastrointest Endosc. [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Nov 10];49(4):527-32. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510799700581.
4. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 11]. Available from: https://www.meddra.org/.
5. Grudell ABM, Mueller PS, Viggiano TR. Black esophagus: Report of six cases and review of the literature, 1963-2003. Diseases of the Esophagus. 2006.
6. McManus JP, Webb JN. A yeast-like infection of the esophagus caused by Lactobacillus acidophilus. Gastroenterology [Internet]. 1975 Mar [cited 2018 Dec 8];68(3):583-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/803465.
7. Hoffman M, Bash E, Berger SA, Burke M, Yust I. Fatal necrotizing esophagitis due to Penicillium chrysogenum in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 Dec 8];11(12):1158-60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291312.
8. Kim SH, Jeong JB, Kim JW, Koh S-J, Kim BG, Lee KL, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. World J Gastroenterol. [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2018 Dec 8];20(31):10994. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152603.
9. Benítez Roldán A, López-Cepero Andrada J, Amaya Vidal A, Castro Aguilar-Tablada T, Ruiz Campos J. Gastroenterología y hepatología. [Internet]. Vol. 23, Gastroenterología y Hepatología. Ediciones Doyma; 2000 [cited 2018 Nov 10]. 79-81 p. Available from: http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-esofagitis-necrosante-aguda-9790.
10. Hoversten P, Kamboj AK, Katzka DA. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. Dis Esophagus. [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2018 Dec 8];31(12). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30295751.

COVID-19: el turno de los anticoagulantes

Scolari MJ
Servicio de Farmacia. Farmacéutico Referente de Farmacia Clínica. Hospital Británico de Buenos Aires (Argentina)

Fecha de recepción: 28/05/2020 - Fecha de aceptación: 29/05/2020

Señor Director:
El conocimiento sobre los eventos fisiopatológicos asociados a la infección por COVID-19 (SARS – CoV – 2) crece a pasos agigantados. En el último tiempo, se han encontrado fenómenos histológicos, compatibles con coagulopatías, en autopsias de pacientes fallecidos tras la infección por COVID-19[1]. Estos hallazgos, han sido explicados por la ocurrencia de un fenómeno denominado inmunotrombosis, que se presentaría en los pacientes severos infectados con COVID-19. Este proceso, consiste en una compleja comunicación entre el sistema inmune y el de la coagulación[2]. Una vez establecida la "tormenta de citoquinas", en la fase inflamatoria de la enfermedad, las interleuquinas 1 y 6 junto con el factor de necrosis tumoral y otros mediadores, estimularían la cascada de coagulación por activación endotelial y liberación del factor tisular. Este evento, sumado al daño tisular inflamatorio, sentaría las bases para un estado de hipercoalugación[2]. A la luz de este conocimiento, la anticoagulación se sumaría a la terapéutica antiviral y antiinflamatoria del paciente con COVID-19, elevando la complejidad de su tratamiento.

Un estudio pionero en la materia es el retrospectivo realizado por Tang[3]. En él se comparó la mortalidad al día 28 de pacientes con COVID-19 severo bajo tratamiento con heparinas (99) con el cuidado estándar (350 pacientes). En 5 pacientes se empleó heparina sódica 5.000 – 10.000 UI/ día y en los 94 restantes se usó enoxaparina 40 – 60 mg/día. Si bien no se hallaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambas ramas, parecería haber cierto beneficio en aquellos pacientes con dímero d >3 µl/ml o con un riesgo de coagulaopatía inducida por sepsis igual o superior a 4 (según el sepsis *induced coagulopathy score*).

El consenso chino sobre manejo de la coagulación en COVID-19[4], coloca a las heparinas (heparina sódica y enoxaparina) en la cúspide del manejo de la coagulapatía inducida por COVID-19. Propone realizar tromboprofilaxis a todos los pacientes sospechosos y confirmados para el virus, que estén asintomáticos o con síntomas leves, con revaluación periódica del estado de coagulación. Si bien esta recomendación parecería ser de alto impacto, desde mi punto de vista marca una diferencia interesante entre el uso de las profilaxis entre oriente (Europa mayormente) y occidente (América Latina). De este lado del mundo, la indicación de tromboprofilaxis es una práctica más que habitual, aunque el riesgo de enfermedad tromboembólica no sea lo suficientemente elevado. Por lo tanto, sin saberlo, ya estábamos adhiriendo a la recomendación del consenso chino. Dejo a criterio del Director y el lector si esto supone una ventaja o no.

Para los pacientes severos con elevado riesgo de coagulación intravascular diseminada o coagulopatía inducida por sepsis, el consenso recomienda anticoagulación con heparina sódica 1 UI/kg/hr por vía endovenosa o bien, enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea, para el paciente moderado. Sin embargo, si el valor sérico del producto de degradación de la fibrina (FDP) es mayor o igual a 10 g/ml y/o el del dímero d mayor o igual a 5 µg/ml, la dosis de heparina sódica recomendada debería estar entre las 3 a 15 UI/kg/hr.

Un desafío terapéutico son los pacientes que desarrollan trombocitopenia inducida por heparinas (HIT). Para ellos, el consenso sugiere argatrobán o bivalirudina, anticoagulantes parenterales, sin mención de anticoagulantes orales. En nuestro país, la República Argentina, estos medicamentos no se encuentran disponibles, lo cual supondría una complejidad aumentada en la administración en pacientes ventilados, en comparación con heparinas, ya que deberíamos recurrir a la anticoagulación oral.

Conforme la pandemia avanzaba, comenzó a incrementarse el número de pacientes anticoagulados que contraían COVID-19. En este contexto Testa y colaboradores[5] proponen rotar la anticoagulación oral a heparinas. Esta recomendación está basada en la mayor facilidad de administrar estos medicamentos en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica y en que los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K –AVK- y los nuevos anticoagulantes orales –NACOs-) serían influenciados por diversos factores que harían difícil su seguimiento. La única excepción a esta recomendación serían los pacientes con reemplazo valvular, anticoagulados previamente con antagonistas de la vitamina K. Si por alguna razón no fuera posible continuar los AVK, sugieren una dosis de 100 UI/kg/día tanto de heparina sódica como de enoxaparina, evaluando riesgos y beneficios de cada una.

Considerando lo hasta aquí expuesto, tendríamos, en principio, 3 tipos de pacientes a anticoagular con distinta complejidad:

1- Aquellos que requieren anticoagulación de *novo* o previamente anticoagulados tratados o rotados a heparinas, respectivamente.

2- Aquellos anticoagulados de *novo* tratados con heparinas que desarrollan HIT u otra contraindicación.

3- Aquellos con anticoagulación previa, rotados a heparinas que desarrollan HIT u otra contraindicación.

Mariano José Scolari ◆ Servicio de Farmacia. Hospital Británico de Buenos Aires ◆ Perdriel 74. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1280AEB) Buenos Aires (Argentina)
marianojscolari@gmail.com

Los dos últimos tipos de pacientes representarían un verdadero desafío. No solo desde el punto de la administración de los fármacos, sino de la elección de los mismos. En este contexto y, apelando al sentido común, parecería ser que los NACOs serían una opción lógica para los que no contamos con anticoagulantes parenterales alternativos a las heparinas. Esto lo baso en que los AVK demoran en iniciar su efecto terapéutico (en comparación con los NACOs). Esta situación nos pondría en un "gris" entre la suspensión de la heparina y el inicio de acción de los AVK, ya que la posibilidad de realizar el clásico "puente" no sería una opción. Esta posibilidad podría hacerse extensiva a los pacientes que estaban previamente anticoagulados con AVK y que ya no pueden recibir heparinas. Claro está, que esta recomendación, si se me permite, está en el nivel de recomendación de experto o menor.

Wang y colaboradores[6] han mostrado que un 11% de los pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, según *score* de Padua, presentan, a la vez, alto riesgo de sangrado. Este hallazgo pone de relieve la necesidad de una evaluación en exceso criteriosa a la hora de abordar o prevenir los fenómenos trombóticos por COVID-19. Probablemente, la compresión neumática sea el camino a seguir mientras se aminoran los fenómenos hemorrágicos, monitoreando muy de cerca el riesgo de trombosis.

A modo de cierre, si bien las heparinas parecerían el camino a seguir en el abordaje y profilaxis de las complicaciones trombóticas provocadas por la infección por COVID-19, la calidad de evidencia que sustenta su uso es baja o muy baja y nos quedan, al menos 3 interrogantes por responder o comenzar a hacerlo:

1- Qué dosis emplear, especialmente de heparina sódica, a la hora de anticoagular.

2- Qué anticoagulante usar cuando las heparinas están contraindicadas.

3- Qué conducta seguir, desde un punto de vista de la anticoagulación o la tromboprofilaxis, cuando los pacientes se van de alta.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflicto de intereses.

Financiación:. El autor declara no haber contado con ningún tipo de financiación para la redacción de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. 2020; Transl Res. doi: 10.1016/j. trsl.2020.04.007.
2. Henry B, Vikse J, Benoit S, Favaloro E, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. 2020; Clin Chim Acta: 167-73.
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. 2020. J Thromb Haemost. https://doi.org/10.1111/jth.14817.
4. Song J, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li W, Zhou Z. et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. 2020; Mil Mes Res. doi: 10.1186/s40779-020-00247-7.
5. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. Intern Emerg Med. 2020; doi: 10.1007/s11739-020-02331-1.
6. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. Lancet Haematol. 2020; doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.

Interações medicamentosas em doentes crónicos, diabéticos e com dislipidémia

Esteves Fernandes DS, Jesus A
Centro de Investigação em Saúde e Ambiente. Escola Superior de Saúde do Porto. Instituto Politécnico do Porto (Portugal)

Fecha de recepción: 09/06/2019 - Fecha de aceptación: 11/06/2019

Senhor Diretor:
O aumento de fármacos disponíveis aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas, já que a administração simultânea de dois ou mais medicamentos a um mesmo paciente se tornou uma prática comum[1]. A incidência desde fenómeno tende a aumentar proporcionalmente em relação ao número de fármacos prescritos[2]. A maioria dos estudos efetuados sobre IMs decorreu em ambiente hospitalar, havendo até à data pouca investigação no contexto da comunidade. Este estudo procurou uma imagem da realidade em termos de IMs potenciais num segmento específico da população, doentes com dislipidémia e/ou diabetes, em contexto comunitário realizando um estudo observacional transversal[3], com recurso a 101 prescrições de utentes de farmácias do distrito do Porto. As prescrições de interesse foram analisadas recorrendo à base de dados Micromedex Healthcare Systems®.

A média de idades dos utentes foi 67,6 anos, com um desvio padrão de 8,86. A prevalência de interações medicamentosas nos idosos, vítimas muitas vezes da tríade iatrogénica: a polifarmácia, medicamentos potencialmente inadequados e interações medicamentosas, está documentada em Novaes *et al.* 2017[1].

Atendendo ao efeito no estado de saúde geral do doente as IMs agrupam-se em "major", se provocam risco de morte e/ou requererem intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves; "moderadas" quando resultam em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou requererem troca de terapia, não requerendo, no entanto, tratamento adicional e "minor", se possuem efeitos clínicos limitados, como aumento da frequência ou severidade dos efeitos colaterais, não requerendo alterações da terapia[4].

O risco de IMs surge em cinquenta das 101 prescrições analisadas, detetando-se em mais de um quarto risco de IMs *major*. Ao risco elevado que as IMs *major* podem acarretar em termos de saúde acresce que em 18 prescrições existe risco simultâneo de interações *major* e moderadas. O número de IMs *major* por prescrição não excedeu as 2, já o número de moderadas atingiu até 6 interações por prescrição.

Há grupos de medicamentos de uso generalizado envolvidos em múltiplas IMs (Tabela 1) nomeadamente: ácido acetilsalicílico; anti diabéticos orais, bloqueadores beta, diuréticos; inibidores da enzima de conversão da angiotensina e a insulina. De destacar que o ácido acetilsalicílico além de ser um medicamento com elevado potencial para gerar interações medicamentosas, foi também o mais envolvido em IM *major*. Este elevado potencial também foi identificado nos trabalhos de Tavares, M. *et al.* e Formighieri, R.[5,6]. Em comum com esta investigação, o elevado potencial de interações entre o ácido acetilsalicílico e anti hipertensores como os bloqueadores beta, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II como o peridonpril, os diuréticos e anti diabéticos orais (furosemida, glibenclamida)[5,6].

Também Rossi F. e colaboradores[7] identificaram algumas IMs detetadas no presente estudo, designadamente ácido acetilsalicílico/insulina, ácido acetilsalicílico/furosemida e ácido acetilsalicílico/glibenclamida.

Outro medicamento muito envolvido em IMs potenciais foi a metformina, que é o medicamento de primeira linha —salvo contra indicações– para a diabetes *mellitus* tipo 2. Este medicamento também figura em múltiplas interações potenciais, descritas por Formighieri (2008); salienta-se, por exemplo, enalapril/metformina[6], em comum com esta investigação.

Verificou-se que existia um grande potencial de interação entre a metformina e outros anti diabéticos orais cujos efeitos adversos incluem hipoglicémia. Este dado é particularmente preocupante, pois já existem opções terapêuticas seguras e comummente identificadas em diversas *guidelines*, que minimizam o risco de hipoglicémia. Também foi encontrado um grande potencial de interações entre anti diabéticos orais e anti hipertensores. Sendo a hipertensão uma doença frequente em pacientes diabéticos, estes tornam-se, assim, potenciais alvos das interações supracitadas.

Os anti-dislipidémicos apresentaram elevado potencial de interações entre si, nomeadamente as estatinas e os fibratos[8]. Todavia, é de considerar que em alguns pacientes com dislipidémias graves, a combinação estatinas+fibratos, pode resultar em benefício em virtude da redução do colesterol LDL (ação na qual as estatinas são mais efetivas) e aumento do colesterol HDL (ação na qual os fibratos são mais efetivos).

O clopidogrel, fármaco anti plaquetário apresentou potencial de interação farmacocinética moderada com as estatinas, uma vez que o uso concomitante de clopidogrel e estatinas, que são metabolizadas pela CYP34A, pode resultar numa formação reduzida do metabolito ativo, com consequente elevada reatividade plaquetar, ou seja, pode ocorrer redução da eficácia do clopidogrel.

Daniela Sofia Esteves Fernandes ◆Centro de Investigação em Saúde e Ambiente. Escola Superior de Saúde ◆ Rua Dr António Bernardino de Almeida, 400 ◆ 4200-072 Porto (Portugal)
daniela_94@live.com.pt

Tabela 1. Medicamentos mais envolvidos em IMs potenciais

Medicamentos envolvidos na interação		Tipo de interação
Ácido acetilsalicílico	Furosemida; glibenclamida hidroclorotiazida; metformina	Major
	Acetato de metilprednisolona; bisoprolol; insulina; perindopril	Moderada
Clopidogrel	Esomeprazol	Major
	Pantoprazol	
	Sinvastatina	Moderada
Enalapril	Dapagliflozina; glcilazida; glibenclamida; vildagliptina	
Hidroclorotiazida	Ibuprofeno	Major
	Gliclazida; glimepirida; pioglitazona	Moderada
Lisinopril	Espironolactona	Major
	Dapagliflozina; furosemida gliclazida	Moderada
Metformina	Bisoprolol; captopril; carvedilol enalapril; furosemida hidroclorotiazida; insulina lisinopril; perindopril	
Nebivolol	Alfuzosina; insulina; sitagliptina	
Perindopril	Diltiazem; empagliflozina glbenclamida; sitagliptina	

Das 116 interações potenciais detetadas, 34 correspondem a IMs *major*. Os riscos associados às interações *major* detetadas no presente estudo incluem situações potencialmente fatais que carecem de intervenção médica urgente, dado o elevado risco associado. Destaque para o bloqueio cardíaco (amlodipina/digoxina); rabdomiólise e miopatia (fenofibrato/rosuvastatina e amlodipina/sinvastatina); retenção de fluídos e insuficiência cardíaca (insulina/pioglitazona) e reduzida ação anti-plaquetária do clopidogrel (clopidogrel/esomeprazol), com comprometimento da terapia anti-trombótica dos pacientes que tomam este medicamento e aumento do risco de experienciar eventos agudos relacionados com fenómenos pró-trombóticos, como o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

A IM entre ácido acetilsalicílico e furosemida, *major*, é apontada como uma das causas de internamento hospitalar por Varallo e colaboradores[7]. Segundo estes autores, entre os pacientes envolvidos no estudo, um em cada dez deverá o seu internamento a sinais e sintomas relacionados com interações medicamentosas[7].

Os resultados obtidos indicaram que o problema das IMs potenciais é grave e prevalente, principalmente em pessoas polimedicadas e/ou idosas. Urge encontrar soluções, substituindo os medicamentos que gerem potenciais IMs *major*, aumentando a segurança dos utentes e melhorar a saúde pública.

O papel do profissional de Farmácia é fundamental para identificar as reações adversas e contribuir para a segurança do utente. Programas de reconciliação da terapêutica e de seguimento farmacoterapêutico revelam-se cada vez mais necessários e a sua implementação deve ser mais alargada, de forma a rentabilizar o papel dos profissionais de Farmácia na equipa multidisciplinar e a promover uma melhor segurança dos utentes.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

BIBLIOGRAFIA

1. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The "iatrogenic triad": polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. Int J Clin Pharm. [Internet]. [cited 2019 May 9]; 2017 ; 39(4):818-25. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11096-017-0470-2.
2. Porta Valentina. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. Rev Bras Cienc Farm. [Internet]. 2006 [cited 2019 May 11];42(4):616-617. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000400020&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322006000400020.
3. Marconi, M. A.; Lakatos, E. M. 2005. Fundamentos de metodologia científica. 6a ed.
4. Britain, B. M. A. and R. P. S. of G. 2013. British National Formulary. 66th ed.
5. Tavares, M. D. S., Macedo, T. C., Guimarães Mendes, D. R. Possíveis interações medicamentosas em um grupo de hipertenso e diabético da Estratégia Saúde da Família. Revista de Divulgação Científica Sena Aires, 2013;1(2),119-125.
6. Formighieri,V.R.; Interações relatadas para medicamentos que compõem a lista da Farmácia Popular do Brasil; Porto Alegre, Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
7. Fabiana Rossi Varallo; Marília Amaral Costa; Patrícia de Carvalho Mastroianni. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2013;34(1):79-85.
8. Secoli, Silvia Regina, et al. "Interações medicamentosas em pacientes coronariopatas." Rev Bras Cardiol. 25.1 2012:11-8.

Seguridad en las prácticas de laboratorio: caso de los practicantes de farmacia

Ludeña-Poma J
Global Research Consulting y Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica. Universidad Inca Garcilaso de la Vega. Lima (Perú)

Fecha de recepción: 28/03/2019 - Fecha de aceptación: 13/04/2019

Señor Director:
Cada 15 segundos, un trabajador muere a causa de accidentes o enfermedades relacionadas con el trabajo y 153 trabajadores tienen un accidente laboral; además, cada día mueren 6.300 personas a causa de accidentes o enfermedades relacionadas con el trabajo siendo más de 2,3 millones de muertes por año y anualmente más de 317 millones de accidentes en el trabajo[1].

Sin embargo, actualmente existen muchas universidades en las cuales como parte de la formación se requiere que sus alumnos realicen prácticas pre-profesionales; las universidades establecen puestos de practicantes y algunos alumnos deciden hacer sus prácticas pre-profesionales en los respectivos laboratorios de dichas universidades. Se espera que estas prácticas conlleven a la utilización de material de laboratorio, equipos, reactivos, cepas, etc. A pesar de lo mencionado, la experiencia nos lleva a generar las siguiente pregunta ¿se está protegiendo a los practicantes durante la manipulación de equipos y reactivos durante las prácticas en las universidades?

En muchas ocasiones las medidas de protección que se les brindan a los practicantes no llegan a ser las suficientes, ya que se trabaja con mascarillas simples que no tienen algún tipo de filtro especial y guantes que a veces son reutilizados; además, existen reactivos que son inodoros y que pueden estar siendo inhalados sin ser detectados por los practicantes, lo cual se agrava por no estar usando la mascarilla correcta. Así, por ejemplo, se tiene el benceno cuyos efectos tóxicos para la salud aparecen meses o años después de la exposición.

Otro aspecto frecuente es que los frascos de los reactivos usados en los laboratorios de práctica no están identificados debidamente, no tienen precauciones de manipulación, símbolos de peligrosidad, o alguna información necesaria para que el practicante pueda reconocer si es inflamable, toxico, corrosivo, etc. También existe la manipulación de sustancias tóxicas, vapores inflamables, líquidos volátiles (hidrocarburos, alcoholes, etc.) sin contar con una campana extractora de gases; otro aspecto que también se ha podido detectar es que no se tiene disponible toda la información de las fichas de seguridad y en algunos casos no proporciona acceso a dichos documentos.

Según la norma ISO 45001:2018 "Sistemas de Gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo", se debe de tener un control de la información documentada[2].

De modo que la información esté disponible cuando se necesite consultar, ya sea hojas de seguridad, instructivos, procedimientos, o cualquier otro documento relacionado al trabajo, los mismos que deben de estar con fecha vigente y aprobados. Otro aspecto importante que se ha detectado es que no se realizan los mantenimientos preventivos de las duchas de seguridad y las duchas de lavado de ojos en los tiempos adecuados, siendo estos necesarios ya que estos permitirán hacer un lavado de la zona afectada del cuerpo del trabajador que haya sido dañada con algún reactivo. Por ello deben de estar en óptimas condiciones, y los trabajadores deben de estar capacitados para reportar alguna posible falla así como saber actuar y brindar los primeros auxilios ante algún incidente o accidente.

Para evitar los posibles incidentes y accidentes las universidades deben de orientar sobre los riesgos de seguridad y salud y las medidas de seguridad; también deberán proporcionar cuando sea necesario, equipos de protección personal con relación a la actividad a realizar. Los que se busca con la ISO 45001:2018 es prevenir para que no ocurran accidentes. Según la norma ISO 45001:2018 el objetivo y resultado es prevenir lesiones y deterioro de la salud relacionado con el trabajo a los trabajadores y proporcionar lugares de trabajo seguro y saludable[2]. De esta manera se salvaguardará la integridad física y de salud de cada practicante, como de cualquier trabajador de las universidades. La ISO 45001 tiene un periodo de migración de 3 años[3] por lo cual recién para el 2021 se tendrían los procesos optimizados en las organizaciones en relación con la seguridad ocupacional. ¿Qué pasará mientras tanto con la seguridad de los estudiantes en los laboratorios de práctica?

Todo lo anteriormente mencionado debe formar parte de los procesos de auditoría que se realizan a las universidades, siendo necesario contar con procesos de reporte de accidentes laborales, así como casi-accidentes. La seguridad de los estudiantes y profesores durante las prácticas profesionales necesitan ser una prioridad institucional.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. OIT. Seguridad y salud en el trabajo. Disponible en https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/lang--es/index.htm. Accesado el 03/03/2019.
2. ISO 45001:2018. Sistemas de Gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo.
3. Bureau Veritas. La migración a ISO 45001. Disponible en https://www.bureauveritas.es/home/news/la-migracion-iso-+45001.

Janeth Ludeña-Poma ◆ Av. Bolívar 165 Pueblo Libre ◆ Lima (Perú)
janethludenap@gmail.com

Si lo que hacemos hoy no es un hito en el futuro, es que no es suficientemente bueno.

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.

Roche

Creando un futuro en el que las enfermedades sean cosa del pasado

Somos Janssen, Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

Nuestro compromiso es proporcionar grandes descubrimientos e innovaciones médicas significativas. Colaboramos con pacientes, cuidadores y profesionales de la salud para que algún día las enfermedades más temidas solo se encuentren en los libros de historia.

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson