



# Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 39. Número 1. Enero-Febrero 2015

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Versión completa de la revista en [www.sefh.es](http://www.sefh.es) y [www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com](http://www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com)

## Artículo de opinión

- 1 Bedaquilina en tuberculosis pulmonar multirresistente**  
*Yolanda Borrego Izquierdo, Eduardo López Briz y Esther Márquez Saavedra*

## Originales

- 6 Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia**  
*Robinson Herrera Marín, Jorge Ivan Estrada Acevedo y Ana María Restrepo Jiménez*
- 13 Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica**  
*Begoña San José Ruiz, María Ángeles Gil Lemus y María Puy Figuero Echeverría*
- 23 Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+**  
*Carmen Haro Márquez, María Rosa Cantudo Cuenca, Carmen Victoria Almeida González y Ramón Morillo Verdugo*
- 29 Aclaramiento del virus de la hepatitis C inducido por PEG-Interferón- $\alpha$  y ribavirina: estudio farmacogenético multicéntrico en hospitales españoles**  
*Javier Milara, María Outeda-Macias, M<sup>a</sup> Dolores Aumente-Rubio, Patricio Más-Serrano, Azucena Aldaz, M<sup>a</sup> Victoria Calvo, M<sup>a</sup> Sergia García-Simón, Marisa Martín-Barbero; SEFH-PkGen research group: Núria Padullés-Zamora, Juan Antonio-Schoenenberger, Marianne Saavedra-Aldrich, Enrique Tévar-Alfonso, Ana Saval, Alfonso Pastor-Clerigues, Marta García, Luis Margusino-Framiñan, Jose Luis Montero-Alvarez, Esperanza Merino, Jose Ignacio Herrero, Mónica Beunza, Pablo Conesa-Zamora, Alvaro Gimenez-Manzorro, Dolores Comas-Sugrañes, Manuel Cano-Marron, Elena Jiménez-Mutiloa, Pilar Díaz-Ruiz y Julio Cortijo*

## Comunicaciones breves

- 44 Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica**  
*Rosa María Damas Fuentes, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Nayra Sangil Monroy, Rafael Molero Gómez y Pablo Domínguez Lantigua*

## Cartas al director

- 59 Individualización de la terapia con infliximab: monitorización farmacocinética**  
*Eugènia Santacana-Juncosa, Ariadna Padullés-Zamora, Helena Colom-Codina, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola-Capon y Núria Padullés-Zamora*
- 61 Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina**  
*Pedro Suárez Artime, Anxo Fernández Ferreiro, María Luisa Rodríguez Méndez y Miguel González Barcia*
- 64 Dosificación de cefotaxima en pacientes obesos**  
*P. March López, J. Pardo Pastor, E. Clot Silla y S. Redondo Capafons*

## Otros

- 66 Revisores de originales publicados 2014**
- 68 Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2014**





# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.FH.

## Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales

*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario*

*Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*

guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

## Editor Jefe

Javier Sanz Valero

*Universidad de Alicante*

*(Alicante)*

jsanz@umh.es

## Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

FARMACIA HOSPITALARIA está incluida en: Index Medicus, MEDES, EMBASE/Excerpta Medica, Embase Alert, International Pharmaceutical Abstracts, ADIS LMS Drug Alert, Inside Conferences, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), CINAHL.

**Normas de publicación de la revista:** [http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas\\_de\\_publicacion.asp](http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp)



**Edición y Administración**  
**Grupo Aula Médica, S.L.**

### OFICINA

Isabel Colbrand, 10-12  
Oficina 140, Planta 5.ª - 28050 Madrid  
Tel.: 913 446 554 - Fax: 913 446 586  
[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)

**Dep. Legal:** M-39.835-2012

© **Grupo Aula Médica, S.L. 2014**

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

### Copyright 2014 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Farmacia Hospitalaria se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Salud. Ni Grupo Aula Médica ni la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda utilizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

**Suscripción y pedidos**  
**Grupo Aula Médica, S.L.**

### Tarifas de suscripción:

*Profesional:* 125,97 € (IVA incluido) • *Institución:* 318,91 € (IVA incluido)

- **Por teléfono:** 913 576 609
- **Por fax:** 913 576 521
- **Por e-mail:** [consuelo@grupoaulamedica.com](mailto:consuelo@grupoaulamedica.com)

**[www.aulamedica.es](http://www.aulamedica.es)**  
**[www.libreriasaulamedica.com](http://www.libreriasaulamedica.com)**



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

### Presidente

D. José Luis Poveda Andrés

### Vicepresidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### Tesorera

Dña. María Inmaculada Torre Lloveras

### Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

### Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

### Delegado Autonómico Aragón

Dña. Reyes Abad Sazatornil

### Delegado Autonómico Baleares

Dña. Iciar Martínez López

### Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

### Delegado Autonómico Cantabria

Dña. Teresa Giménez Poderós

### Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. M<sup>a</sup> del Pilar González Pérez

### Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Milagro Hernández Sansalvador

### Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Elvira Gea Rodríguez

### Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Carmen Mira Sirvent

### Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. José Luis Marco Garbayo

### Delegado Autonómico Extremadura

D. Luis Carlos Fernández Lisón

### Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Rebeca Apiñaniz Apiñaniz

### Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

### Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Martínez García

### Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Ana Lozano Blázquez

### Vocal de Residentes

D. Juan Enrique Martínez de la Plata



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## Directora

Dra. Guadalupe Piñeiro Corrales  
*Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario  
Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.*  
guadalupe.pineiro.corrales@sergas.es

## Editor Jefe

Javier Sanz Valero  
Universidad de Alicante  
(Alicante)  
jsanz@umh.es

## Comité editorial

Ana Álvarez Díaz  
*Hospital Ramon y Cajal - Madrid*  
aalvarezd@salud.madrid.org

Olga Delgado Sánchez  
*Hospital Son Espases -  
Palma De Mallorca*  
olga.delgado@ssib.es

Milagros García Peláez  
*Hospital Parc Taulí - Sabadell*  
icosgp@gmail.com

Álvaro Giménez Manzorro  
*Hospital Gregorio Marañón - Madrid*  
alvaro.gimenez@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta  
*Hospital De Galdakao - Galdakao*  
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz  
*Hospital Universitario y Politécnico  
La Fe - Valencia*  
lopez\_edubri@gva.es

M<sup>a</sup> Carmen López Cabezas  
*Hospital Clínic i Provincial -  
Barcelona*  
mclopez1@clinic.ub.es

Irene Mangues Bafalluy  
*Hospital Arnau De Vilanova - Lérida*  
imangues.lleida.ics@gencat.cat

Juan Enrique Martínez De La Plata  
*Hospital De Poniente - El Ejido*  
juanenriquemartinezdelaplata@gmail.com

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares  
*Hospital Gregorio Marañón - Madrid*  
cecilia.martinez@salud.madrid.org

José Manuel Martínez Sesmero  
*Hospital Virgen de la Salud - Toledo*  
jmmartinezs@gmail.com

Javier Merino Alonso  
*Hospital Nuestra Señora de Candelaria -  
Sta. Cruz De Tenerife*  
fmeralo@gobiernodecanarias.org

Xavier Milara Paya  
*Hospital Arnau De Vilanova - Valencia*  
xmilara@hotmail.com

Rosario Olivera Fernández  
*Estructura Organizativa de Gestión  
Integrada - Pontevedra*  
rosario.olivera.fernandez@sergas.es

M<sup>a</sup> José Otero López  
*Hospital Univ. Salamanca - Salamanca*  
mjotero@telefonica.net

Javier Sáez de la Fuente  
*Hospital Infanta Leonor - Madrid*  
javier.saezde@salud.madrid.org

Mariola Sirvent Ochando  
*Clínica Vistahermosa - Alicante*  
m.sirvento@telefonica.net

Marisol Ucha Sanmartín  
*Estructura Organizativa de Gestión  
Integrada - Vigo*  
marisol.ucha.sanmartin@sergas.es

## Comité científico

Jean Vigneron  
*University Hospital  
Vandoeuvre - Francia*

Arash Talebi Dabestani  
*New York University  
Langone Medical Center  
New York - Estados Unidos*

Rita Shane  
*Cedars-Sinai Medical  
Center Beverly  
(Los Angeles) - Estados Unidos*

Loyd Vernon Allen Jr.  
*International Journal  
of Pharmaceutical Compounding  
Edmond (Oklahoma) - Estados Unidos*

Jesus Rodriguez Baño  
*Unidad Intercentros de Enfermedades Infecciosas,  
Microbiología y Medicina Preventiva,  
Hospitales Universitarios  
Virgen Macarena y Virgen del Rocío  
Sevilla - España*

Teresa Bermejo Vicedo  
*Hospital Ramon y Cajal  
Madrid*

William Thornhill  
*Evelina London Children's Hospital  
Londres*

Matthew C. Grissinger  
*Institute for Safe  
Medication Practices  
Horsham (Pensilvania) - Estados Unidos*

Anthony Sinclair  
*Birmingham Children's Hospital  
NHS Foundation Trust  
Birmingham - Reino Unido*

Armando João Alcobia da Silva Martins  
*Hospital Garcia de Orta  
Almada - Portugal*

Angel Carracedo Alvarez  
*Universidad de Santiago de Compostela  
Santiago de Compostela - España*

## NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

### Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

### Tipos y extensión de los artículos

**Editorial.** Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/as autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

**Original.** Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacia hospitalaria.

Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/as lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

**Original breve.** Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

**Revisión.** Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad para la farmacia hospitalaria.

**Artículo de opinión.** Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/as autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

**Cartas al director.** Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos que describan nuevos acontecimientos adversos a medicamentos, nuevas interacciones, efectos paradójicos, comportamientos farmacocinéticos

atípicos, evaluación de la efectividad de tratamientos o cualquier otro hallazgo «relevante» basado en un caso.

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, el desarrollo de la especialidad, cuestiones relativas al sistema sanitario, a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos, o a noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés para la farmacia hospitalaria.

Extensión orientativa de los artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	- - -	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Opinión	250 palabras	2.000 palabras	2	15
Cartas al director	- - -	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

## NORMAS DE PRESENTACIÓN

### Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (unidades mediante un punto y millares con una coma).

### Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamento se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://hdl.handle.net/1871/23210/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

### Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observaciona-

les (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>; CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>; TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/> y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>. Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio Web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria (<http://www.espanol.equator-network.org/home/>).

#### Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que tales han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

## PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/ffh/index>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

**Proceso de revisión:** Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

#### Primer documento

**Página del título:** Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/as autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

**Carta de presentación:** Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, ya aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

**Declaración de autoría:** En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

**Financiación:** Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

**Agradecimientos:** Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

**Conflicto de interés:** Todos los artículos que se envíen a Farmacia Hospitalaria deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/a jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

#### Segundo documento (cuerpo del artículo)

**Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo

imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

**Abstract y keywords:** Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

**Aportación a la literatura científica:** En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

**Introducción:** Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

**Métodos:** Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

**Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

**Discusión:** Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

**Tablas:** Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de Farmacia Hospitalaria. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

**Pies de figuras:** Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

**Bibliografía:** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

Pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

## Figuras

Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

## Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

### 1. Artículo original o revisión:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp.* 2014;38(5):398-404.
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí E, Vázquez A, et al; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2014;38(5):389-97.

### 2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Robustillo Cortés MA, Jiménez Galán R, Calvo Cidoncha E, Morillo Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp.* 2013;37(Supl 1):S1-7.

### 3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñero-Corralles G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

### 4. Libros y monografías:

- Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
- Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

### 5. Capítulo de libro:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia i Tecnologia Farmacèutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número); página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)\*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

\*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: [http://www.sefh.es/fh/141\\_pdf002vol38n5.pdf](http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf)

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genúa MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [citado 6/11/2014]. Disponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF\\_INFORME\\_PACIENTE\\_GESTION\\_SANITARIA.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf)

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página Web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- US National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [Base de datos en Internet]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>





# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## Sumario

Volumen 39. Número 1.  
Enero-Febrero 2015

### Artículo de opinión

- 1 Bedaquilina en tuberculosis pulmonar multirresistente  
*Yolanda Borrego Izquierdo, Eduardo López Briz y Esther Márquez Saavedra*

### Originales

- 6 Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia  
*Robinson Herrera Marín, Jorge Ivan Estrada Acevedo y Ana María Restrepo Jimenez*
- 13 Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica  
*Begoña San José Ruiz, María Ángeles Gil Lemus y María Puy Figuero Echeverría*
- 23 Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+  
*Carmen Haro Márquez, María Rosa Cantudo Cuenca, Carmen Victoria Almeida González y Ramón Morillo Verdugo*
- 29 Aclaramiento del virus de la hepatitis C inducido por PEG-Interferón- $\alpha$  y ribavirina: estudio farmacogenético multicéntrico en hospitales españoles  
*Javier Milara, María Outeda-Macias, M<sup>a</sup> Dolores Aumente-Rubio, Patricio Más-Serrano, Azucena Aldaz, M<sup>a</sup> Victoria Calvo, M<sup>a</sup> Sergia García-Simón, Mariña Martín-Barbero; SEFH-PkGen research group: Núria Padullés-Zamora, Juan Antonio-Schoenenberger, Marianne Saavedra-Aldrich, Enrique Tévar-Alfonso, Ana Saval, Alfonso Pastor-Clerigues, Marta García, Luis Margusino-Framiñan, Jose Luis Montero-Alvarez, Esperanza Merino, Jose Ignacio Herrero, Mónica Beunza, Pablo Conesa-Zamora, Alvaro Gimenez-Manzorro, Dolores Comas-Sugrañes, Manuel Cano-Marron, Elena Jiménez-Mutiloa, Pilar Díaz-Ruiz y Julio Cortijo*

### Comunicaciones breves

- 44 Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica  
*Rosa María Damas Fuentes, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Nayra Sangil Monroy, Rafael Molero Gómez y Pablo Domínguez Lantigua*

### Cartas al director

- 59 Individualización de la terapia con infliximab: monitorización farmacocinética  
*Eugènia Santacana-Juncosa, Ariadna Padullés-Zamora, Helena Colom-Codina, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola-Capon y Núria Padullés-Zamora*

## Sumario *(cont.)*

Volumen 39. Número 1.  
Enero-Febrero 2015

- 61 Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina  
*Pedro Suárez Artime, Anxo Fernández Ferreiro, María Luisa Rodríguez Méndez y Miguel González Barcia*
- 64 Dosificación de cefotaxima en pacientes obesos  
*P. March López, J. Pardo Pastor, E. Clot Silla y S. Redondo Capafons*

### Otros

- 66 Revisores de originales publicados 2014
- 68 Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2014



# Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

## Contents

Volume 39. Number 1.  
January-February 2015

### Opinion article

- 1 Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis  
GENESIS-SEFH drug evaluation report  
*Yolanda Borrego Izquierdo, Eduardo López Briz and Esther Márquez Saavedra*

### Originals

- 6 Association between the evaluation by a patient care team and compliance with the claim of drugs in pharmacy  
*Robinson Herrera Marín, Jorge Ivan Estrada Acevedo and Ana Maria Restrepo Jimenez*
- 13 Pharmaceutical care and home delivery of medication to patients with chronic myeloid leukemia  
*Begoña San José Ruiz, María Ángeles Gil Lemus and María Puy Figuero Echeverría*
- 23 Patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV patients  
*Carmen Haro Márquez, María Rosa Cantudo Cuenca, Carmen Victoria Almeida González and Ramón Morillo Verdugo*
- 29 PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study  
*Javier Milara, María Outeda-Macias, M<sup>a</sup> Dolores Aumente-Rubio, Patricio Más-Serrano, Azucena Aldaz, M<sup>a</sup> Victoria Calvo, M<sup>a</sup> Sergia García-Simón, Mariña Martín-Barbero; SEFH-PkGen research group: Núria Padullés-Zamora, Juan Antonio-Schoenenberger, Marianne Saavedra-Aldrich, Enrique Tévar-Alfonso, Ana Saval, Alfonso Pastor-Clerigues, Marta García, Luis Margusino-Framiñan, Jose Luis Montero-Alvarez, Esperanza Merino, Jose Ignacio Herrero, Mónica Beunza, Pablo Conesa-Zamora, Alvaro Gimenez-Manzorro, Dolores Comas-Sugrañes, Manuel Cano-Marron, Elena Jiménez-Mutiloa, Pilar Díaz-Ruiz y Julio Cortijo*

### Brief communications

- 44 Drugs having latex and therapeutic alternatives in hospital formulary  
*Rosa María Damas Fuentes, Moisés Pérez León, Marta Piñero González, Nayra Sangil Monroy, Rafael Molero Gómez and Pablo Domínguez Lantigua*

### Letters to the editor

- 59 Individualized infliximab therapy: pharmacokinetic monitoring  
*Eugènia Santacana-Juncosa, Ariadna Padullés-Zamora, Helena Colom-Codina, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola-Capon and Núria Padullés-Zamora*

## Contents *(cont.)*

Volume 39. Number 1.  
January-February 2015

- 61 Treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to sertraline  
*Pedro Suárez Artime, Anxo Fernández Ferreiro, María Luisa Rodríguez Méndez and Miguel González Barcia*
- 64 Cefotaxime dosification in obese patients  
*P. March López, J. Pardo Pastor, E. Clot Silla and S. Redondo Capafons*

### **Others**

- 66 Peer reviewers published in 2014
- 68 Report on internal editorial process of the journal in 2014



## Artículo de opinión

# Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis GENESIS-SEFH drug evaluation report\*

Yolanda Borrego Izquierdo<sup>1</sup>, Eduardo López Briz<sup>2</sup> and Esther Márquez Saavedra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

## Introduction

Multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) is a disease affecting pulmonary parenchyma and tracheo-bronchial tree due to organisms which shows high-level resistance to both isoniazid and rifampicin, with or without resistance to other anti-TB drugs. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is characterized for in vitro resistance to isoniazid and rifampicin plus any fluoroquinolone and at least one injectable drug (capreomycin, amikacin or kanamycin).

In 2013, among the world reported cases of pulmonary tuberculosis, 450,000 were MDR-TB or XDR-TB. Almost 60% of them were located at India, China and Russian Federation. In Spain, in 2012, 6,046 cases of tuberculosis were reported, with a 3.9-4.3% proportion of MDR-TB; and approximately 6% of them could be XDR-TB, a higher ratio than other occidental countries. MDR-TB poses special challenges on his treatment. Curation rate is around 62% and mortality reaches 11%. Male gender, alcoholism, quinolone resistance and positive smear at diagnosis are poor prognostic factors. In XDR-TB, curation rates falls to 43.7% and mortality reaches 20.8%.

Current treatment of MDR-TB needs to be individualized, being guided by antibiogram and including in the first 6 months an injectable drug (amikacin, kanamycin, capreomycin, streptomycin) and a fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin or ofloxacin) during the complete course of treatment. Treatment should include at least 4 effective agents and should continue 18 months after obtaining negative cultures<sup>2</sup>.

Bedaquiline (Sirturo<sup>®</sup>, Lab. Janssen), is a new diaryl-quinoline approved by FDA (December 2012) according to the accelerated approval pathway, intended to facilitate and expedite development and review of new drugs to address unmet medical need in the treatment of a serious or life threatening condition, based on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint and clinical benefit that can be verified by post approval studies. Bedaquiline was approved by EMA in March 2014 after an orphan drug designation in 2005.

Bedaquiline is available in 100 mg tablets. The recommended dosage is 400 mg once daily during weeks 1 and 2, and 200 mg per day three times per week (with at least 48 hours between doses) weeks 3 to 24. Bedaquiline tablets should be taken with food, in order to increase oral bioavailability (by about 2-fold). Tablets should be swallowed whole with a glass of water.

Bedaquiline efficacy and safety in children younger than 18 years and in adults older than 65 years has not been established yet. Dosage adjustment in patients with mild or moderate renal impairment is not needed. In patients with creatinine clearance < 30 ml/min, terminal renal disease requiring hemodialysis, peritoneal dialysis or mild or moderate hepatic impairment bedaquiline should be used with caution. In patients with severe hepatic impairment, bedaquiline is not recommended.

## Efficacy

Three clinical trials (CT) with bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis have been carried out (C208, C208-2 and C209).

\* This paper is an abstract of bedaquiline drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in his entire form from GENESIS web (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>). This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application<sup>1</sup>.

Clinical trial C208 is a phase II randomized study, double blinded placebo controlled, comparing bedaquiline versus placebo when added to a standard five-drug, second-line antituberculosis regimen in MDR-TB. Trial was conducted in two consecutive stages: firstly, an exploratory stage (based on 8 weeks bedaquiline treatment followed by standard treatment for MDR-TB)<sup>3</sup> and afterwards a stage of efficacy assessment (based on 24 weeks bedaquiline treatment followed by standard treatment for MDR-TB until 104 weeks)<sup>4</sup>. Both stages were analyzed separately. After the double-blinded phase was finished, participants continued to receive their treatment for MDR-TB. Safety, tolerability, pharmacokinetics and microbiological efficacy were determined 96 weeks after receiving last dose of bedaquiline or placebo.

This trial was replicated with a greater sample of 161 patients and including new countries and assessing clinical response at 24, 72 and 120 weeks. Time to conversion to a negative sputum and conversion culture rate were studied. Data from this trial (C208-2) have been published recently<sup>5</sup>.

In trial C209<sup>6</sup>, open-label single arm study, 205 patients with MDR-TB or XDR-TB diagnosed *ex novo* or previously treated, were included. Unlike previous trials, C209 excluded VIH+ patients with CD4 < 250 cells/ $\mu$ L. Bedaquiline dosage was the same than in previous trials. Standard treatment was individualized according to national guidelines, with a length of 72-96 weeks and a minimum of 12 months after culture conversion.

A phase III trial with 600 patients with MDR-TB or pre-XDR-TB (resistance to fluoroquinolones or to injectable agents, but no to both agents), smear sputum-confirmed, has been recently cancelled.

Table 1 shows the main results of these trials.

According to the scarce trials available at this moment, bedaquiline role should be considered with caution. The subrogate endpoint used as the main outcome could limit the methodological validity. Time to culture conversion at 8 or 24 weeks is a good predictor of cure without relapse in trials of drug-sensitive tuberculosis, but this outcome has poor prognostic value for individual patients and has been not validated for MDR-TB. In addition, clinical relevance of the reduction of conversion time is not clear and may not be correlated with definitive cure<sup>6</sup>, although this concept should be reviewed<sup>8</sup>. That recommendation was based in a literature review and in two cohort studies, one of them prospective and another one retrospective<sup>3,7</sup>.

Another relevant point of interest refers to the high rate of dropouts in all the trials, reaching 42.8%<sup>3,4</sup>.

Finally, there were lack of data about cure rates as a final outcome. *Post hoc* assessment of trial C208-2 data based on WHO cure definition, gave a proportion of patients cured at week 120 of 57.6% in bedaquiline arm and 31.8% in placebo arm (Absolute risk reduction-ARR

25.8%; CI 95% 9.4-42.1; Number needed to treat-NNT 4; CI 95% 3-11)<sup>5,8</sup>.

## Safety

The more frequent adverse events with bedaquiline were nausea, arthralgia, headache and vomiting. With lower frequency, dizziness, transaminases elevation, myalgia, diarrhea and QT-interval prolongation were also reported. Overall, 96.1% out of 102 patients receiving bedaquiline and 95.2% out of 105 patients in control group reported at least one adverse event<sup>6</sup>. The more severe adverse events were cardiac toxicity, hepatotoxicity and mortality<sup>9</sup>.

Mortality pooled analysis of C208 and C208-2 trials revealed a mortality of 12 out of 102 patients (11.8%) in bedaquiline arm versus 4 out of 105 (3.8%) in placebo arm (NNH 14; CI 95% 7-334). In trial C209 16 deaths have been reported (16/233, 6.9%), four in patients dropped from trial<sup>6,10</sup>. This imbalance between deaths in both arms of trials has no explanation. Most of the deaths in bedaquiline group could be attributed to a tuberculosis progression, and did not happen during the treatment phase. In addition, this rate is near the 11% mortality rate of MDR-TB. However, this mortality increase compared to placebo is relevant enough to be considered with caution, and FDA has added a *black box* to the label.

Bedaquiline is biotransformed by CYP3A4. Because this, administration of bedaquiline with moderate or strong inducers (efavirenz, etravirine, rifampicin, rifapentin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, St John's worth) could decrease exposition to the drug. On the contrary, bedaquiline exposition could be increased when is administered with CYP3A4 inhibitors (ketoconazole, lopinavir/ritonavir). There is no bedaquiline interactions described with nevirapin, isoniazide, pirazinamide, ethambutol, kanamycin, ofloxacin or cycloserine.

## Economic area

The average wholesale price of bedaquiline in the US market is \$ 36,000 per package of 188 tablets (Red Book Online), equivalent to € 26,538 (change to June 2014). Since bedaquiline is added to standard treatment of MDR-TB, the incremental cost of the drug will be € 26,538 per treatment. The incremental cost effectiveness can be seen in Table 2.

Assuming cure rates in Table 2, and accepting 11% of mortality in cured patients<sup>11</sup>, the difference in mortality for bedaquiline would be 2.85 deaths (6.34 minus 3.49). Therefore, with bedaquiline 2.85 deaths were avoided for every 100 patients during the treatment of MDR-TB. However, it is necessary to consider that the trial found 9.1% mortality with bedaquiline and 1.5% mortality with placebo. Considering these data, the be-

neficial effect of reducing mortality due to bedaquiline therapeutic effect can be offset, so that, paradoxically, get fewer years of life gained, or QALYs with bedaquiline. Therefore, before calculating the ICER in € / QALY is

necessary to clarify the increased mortality observed in the clinical trial for bedaquiline arm.

According to incidence data cited above, bedaquiline potential budgetary impact in Spain would occur on

**Table 1.** Results of pivotal clinical trials with bedaquiline<sup>3-6</sup>

Clinical trial C208 <sup>3,4</sup>					
Outcome	Treatment arm N = 21	Control arm N = 23	Difference as ARR /HR	p	NNT
Time to conversion to a negative sputum culture at week 8			HR 11.8 CI 95%: 2.3-61.3	0.003	–
Time to conversion to a negative sputum culture at week 24	78 days	129 days	HR 2.3 CI 95% 1.1-4.7	0.031	–
Conversion culture rate Proportion of patients converting culture to negative before:					
Week 8	47.6%	8.7%	38.9% CI 95%: 13.9-63.8	0.003	3 CI 95%: 2-6
Week 24	81.0%	65.2%	15.8% CI 95%:-10.7-42.1	0.288	–
Week 104	52.4%	47.8%	4.6% CI 95%:-21.3-39.1	0.76	–
Clinical trial C208-2 <sup>5</sup>					
Outcome	Treatment arm N = 66	Control arm N = 66	Difference as ARR /HR	p	NNT
Time to conversion to a negative sputum culture at week 24	78 days	129 days	HR 2.44 CI 95% 1.57-3.80	<0.001	–
Conversion culture rate Proportion of patients converting culture to negative before than:					–
Week 24	78.8%	57.6%	21.2% CI 95%:5.7-36.7	0.008	5 CI 95% 3-18
Week 72	71.2%	56.1%	15,2% CI 95%:-1.1 a 31.4	0.069	–
Week 120	62.1%	43.9%	18,2% CI 95%: 1.4-34.9	0.04	6 CI 95%: 3-72
Clinical trial C209 <sup>6</sup>					
Outcome	Treatment arm N = 66	Control arm N = 66	Difference as ARR /HR	p	NNT
Time to conversion to a negative sputum culture at week 24	57 days	–	–	–	–
Conversion culture rate Proportion of patients converting culture to negative before than:					
Week 24	79.5%	–	–	–	–
Week 104	No data	–	–	–	–

ARR= Absolute Risk reduction, HR = hazard ratio, CI = Confidence Interval, p= probability, NNT= Number needed to treat.

**Table 2.** Incremental cost-effectiveness ratio of bedaquiline

Reference	Outcome variable	Bedaquiline	Placebo	Effectiveness difference (95% CI)	Incremental cost	ICER (95%CI) per additional cured patient
Clinical trial C208-2 <sup>4,5,9</sup>	% cured	57.6%	31.8%	25.8% (CI 95% 9.4-42.1)  NNT 4 (CI 95% 3-11)	26,538 €	106,152 € (95% CI 79,614-291,918)

NNT = Number needed to treat, ICER = Incremental Cost-effectiveness ratio

a range from newly diagnosed cases (4.25% of 5,367 patients = 228), population studied in trials to the global population with TB-MDR (4.25% of 6,046 = 257), assuming that all patients were treated. Assuming the above costs and adherence of 100%, the treatment of MDR-TB would increase statewide between € 5,577,792 and € 6,287,248. From a pragmatic point of view, and considering that dropouts in the clinical trial at 24 weeks were 10% (reaching 50% at 104 weeks), these figures may be somewhat reduced.

### Additional considerations

Currently available evidence about the role of bedaquiline in MDR-TB has low quality, but the available results of phase II clinical trials suggest that this drug might contribute to achieving the objectives of the WHO about TB treatment. Although WHO, FDA and certain civil organizations have urged Janssen Laboratories to conduct phase III clinical trials in order to define more clearly and with more quality bedaquiline positioning in the treatment of tuberculosis, this is still a desideratum and there is no clinical trial registered to be conducted of these outstanding features in the meta-CT records.

Bedaquiline, added to its limited efficacy, provides more than uncertain safety data. The drug has some serious but uncommon side effects such as QT prolongation and a possible impairment of liver function. The limited size of populations treated in trials makes it difficult to objectively estimate the risk to develop these adverse effects. We may remind that to detect a 90% chance an adverse reaction with an incidence of 1/100 a drug must be given to at least 300 patients. The cardiovascular safety of bedaquiline has been studied only in 394 patients.

More worrying is the subject of increased mortality with bedaquiline. As seen before, the difference in mortality between the active and control groups (11.8% vs. 3.8%, Number needed to harm-NNH 14, 95% CI 7-334) is relevant enough to consider it significant. If we consider cure rates according to WHO criteria (57.6% vs. 31.8%, NNT 4 CI 95% 3-11) criteria, we can calculate the LHH (likelihood of Being Helped versus harmed, pos-

sibility of being helped against being harmed) defined as  $(1 / \text{NNT}) / (1 / \text{NNH})$ . In our case, this value would be given by  $(1/4) / (1/14) = 3.5$ , that is, for every 3.5 cured patients with bedaquiline one death occurs. With all the caveats of prematurity of data, these outcomes are really disturbing.

### Conclusion - Therapeutic Positioning and conditions of use

In view of the results of efficacy and safety, the proposed positioning is considered Category A-1 (category explanation is included in MADRE program<sup>1</sup>): NOT INCLUDED IN THE FORMULARY because it is not possible to evaluate the drug appropriately due to insufficient information in the application. Therefore, it is suggested **not to fund bedaquiline widely awaiting the results of the phase III CT requested and further safety analysis**. However, the drug should be available in a very controlled manner in the context of special access programs for the treatment of MDR tuberculosis, linking funding to the generation of evidence or the achievement of clinical results previously agreed.

### Bibliography\*

- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013 [accessed 2013 december]. ISBN: 978-84-695-7629-8. <http://grupos-de-trabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2010;46:255-74.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2009;360:2397-405.

\*Bibliography cited here are those more relevant. Exhaustive references relation could be found at entire bedaquiline report: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>



4. Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3271-6.
5. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversions with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014, 371: 723-32.
6. Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-Infective-DrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf> (accessed 2014 may).
7. Fox GJ, Menzies D. A review of the evidence for using bedaquiline (TMC207) to treat multi-drug resistant tuberculosis. *Infect Dis Ther* 2013;2:123-44.
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug resistant tuberculosis. Expert Group Meeting Report. Geneva: World Health Organization, 2013. [http://www.who.int/tb/challenges/mdr/Report\\_EGM\\_BDQ\\_2013.pdf](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/Report_EGM_BDQ_2013.pdf) (accessed 2014 may)
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim Policy Guidance. World Health Organization, Geneva, 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf?ua=1) (accessed 2014 may).
10. US Food and Drug Administration. Briefing Package: NDA 204-384: Sirturo. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf> (accessed 2014 may).
11. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:153-61.



## ORIGINALES

## Asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia

Robinson Herrera Marín<sup>1</sup>, Jorge Ivan Estrada Acevedo<sup>2</sup> y Ana Maria Restrepo Jimenez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>+helPharma IPS, integrantes del comité de investigación. <sup>2</sup>+helPharma IPS, Coordinador de comité de investigación. Medellín. Colombia.

### Resumen

**Contexto:** en la actualidad es reconocido el importante desafío que implica alcanzar una adecuada adherencia farmacológica. Existen múltiples métodos para detectar si un paciente es no adherente, entre los cuales el historial de dispensaciones de medicamentos en farmacia ha sido considerado adecuado.

**Objetivo:** determinar la asociación entre la atención por un grupo interdisciplinario incluyendo al Farmacéutico y el cumplimiento con la reclamación de los medicamentos en farmacia.

**Método:** estudio de casos y controles en pacientes con Asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o Rinitis alérgica, que reclamaron sus medicamentos en farmacia durante el periodo Octubre de 2012 y Noviembre de 2013 (n: 526). Se definió como caso a los pacientes que durante el periodo de observación reclamaron sus medicamentos en farmacia >95% de las veces que debieron haberlos reclamado (n: 263). Para el análisis univariado se utilizaron frecuencias absolutas y relativas y medidas de resumen. Para el bivariado tablas de contingencia y las pruebas de Chi cuadrado, T-Student (U-de Mann Whitney) y ANOVA (H-de Kruskal Wallis). La medida de fuerza estadística utilizada fue el Odds Ratio. Para el multivariado Regresión Logística Binaria.

**Resultados:** el 78.3% de los casos y el 47.1% de los controles habían sido atendidos por un grupo interdisciplinario ( $p < 0,001$ ), los cuales llevaban un tiempo de exposición de 1,75 (rango intercuartil 0,79-2,34) años y 0,32 (rango intercuartil 0,24-1,02) años respectivamente ( $p < 0,001$ ). Los casos reclamaron sus medicamentos en farmacia 2.52 veces más que los controles (OR ajustado 2,52 [1,17-5,42]).

**Conclusiones:** ser atendido por parte de un grupo interdisciplinario, se asoció con un mayor cumplimiento en la reclamación de los medicamentos en farmacia.

**Conflicto de interés:** ninguno.

### Association between the evaluation by a patient care team and compliance with the claim of drugs in pharmacy

#### Abstract

**Context:** currently is recognized the achieving challenge a adequate adherence. There are multiple methods to detect whether a patient is non-adherent, including claims history of drugs in pharmacy. This method has been considered adequate.

**Objective:** To determine the association between care by an patient care team (including an pharmacist) and compliance with the claim of medicines in pharmacy.

**Method:** case-control study in patients with asthma, chronic obstructive pulmonary disease or allergic rhinitis, they claimed their medicines in pharmacies between October of 2012 and November 2013 (n = 526). was defined as a case the patients that during the observation period claimed their drugs in pharmacy >95% of the time (n: 263). For univariate analysis absolute and relative frequencies and summary measures were used. For binary analysis, contingency tables, chi-square tests, t-Student (Mann-Whitney U) and ANOVA (Kruskal-Wallis H). The statistical measure of force used was the odds ratio. Was performed multivariate logistic regression.

**Results:** 78.3% of cases and 47.1% of controls had been treated by an interdisciplinary group ( $p < 0,001$ ), which had an exposure time of 1.75 (interquartile range 0.79 to 2.34) and 0.32 years (interquartile range 0.24 to 1.02) years, respectively ( $p < 0,001$ ). The cases claimed their drugs in pharmacy 2.52 times more than controls (ORadjusted 2.52 [1.17 to 5.42]).

**Conclusions:** be attended by an patient care team was associated with greater compliance with the claim of medicines in pharmacy.

**Conflict of interest:** none.

#### PALABRAS CLAVE

Grupo de atención integral; Adherencia Farmacológica; Atención Farmacéutica; Estudios de casos y controles

#### KEYWORDS

Patient Care Team; Medication Adherence; Pharmaceutical care; Case-Control Studies

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jestrada@helpharma.com (Jorge Ivan Estrada Acevedo).

## Introducción

En la actualidad es reconocido el importante desafío que implica alcanzar una adecuada adherencia farmacológica por parte de los pacientes (en algunas enfermedades, el 50% de los pacientes no cumplen cabalmente con la utilización de sus medicamentos)<sup>1</sup>, para detectar si un paciente es no adherente existen múltiples métodos, entre los cuales el historial de dispensaciones de medicamentos en farmacia ha sido considerado relativamente objetivo. Este método indirecto con frecuencia es pasado por alto y no recibe la importancia necesaria<sup>2</sup>.

Actualmente existe una gran variación en las tasas de incumplimiento con la reclamación de medicamentos en farmacia reportados en los estudios, la cual puede llegar hasta un 57% dependiendo del diagnóstico y la complejidad del tratamiento del paciente<sup>3-9</sup>. Esta inadecuada conducta ha sido relacionada con el aumento del gasto público en salud y la mortalidad de los pacientes<sup>4,7,10-13</sup>.

Detectar, abordar y solucionar esta problemática es posible, siempre y cuando se disponga de información centralizada de registros de farmacia y un grupo interdisciplinario que analice los casos a profundidad, para generar estrategias que permitan al paciente retomar la reclamación de sus medicamentos<sup>10,14-17</sup>. La implementación de este tipo de intervenciones ha permitido generar ahorros sustanciales, suficientes para costear el salario de los mismos profesionales que realizan esta labor<sup>18,19</sup>.

Diversas entidades de salud en Colombia utilizan actualmente esta metodología para identificar pacientes incumplidores y aprovechan un enfoque interdisciplinario con el fin de establecer políticas que permitan desde diferentes puntos de vista dar solución a dicha problemática. Los grupos están conformados por diversos profesionales, tales como médico administrativo, médicos generales, enfermeras profesionales, neumólogos, nutricionistas, psicólogos y químicos farmacéuticos (encargados de la adherencia del paciente). Es de tener en cuenta que la totalidad de los pacientes no son evaluados por los grupos de atención integral, ya que esto depende de su estado funcional independientemente de su terapia farmacológica.

Por lo cual, el objetivo de este trabajo fue determinar si la labor realizada por un grupo de atención integral, se asocia con un adecuado cumplimiento en la reclamación de los medicamentos en farmacia.

## Método

Se realizó un estudio analítico, de casos y controles en pacientes diagnosticados con Asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o Rinitis alérgica, en tratamiento farmacológico con Tiotropio Bromuro 18mcg Capsulas, Salmeterol/Fluticasona 50/500mcg In-

halador o Budesonida/Formoterol 320/9mcg Inhalador, pertenecientes a una institución de salud de Medellín y dispensados en el servicio farmacéutico de +helPharma entre los meses de Octubre de 2012 y Noviembre de 2013. Es de tener cuenta que la institución de salud encargada de estos pacientes cuenta con un proceso estandarizado para identificar las causas que originan la no reclamación oportuna de los medicamentos. La información utilizada se generó por medio de listados periódicos, informáticos y automáticos que permitieron identificar los pacientes incumplidores. Cuentan con un grupo de profesionales farmacéuticos que realizan contactos telefónicos para establecer las causas que originaron la no reclamación y definir políticas que permitan dar solución al inconveniente detectado.

El análisis se realizó con 526 pacientes conformados por dos grupos. El primero, los casos, integrado por los pacientes que habían reclamado sus medicamentos en farmacia en más del 95% de las veces que debieron haberlos reclamado durante el periodo de observación (cumplidores). El segundo fue el conformado por aquellos pacientes que reclamaron el 95% o menos de esta proporción (incumplidores).

La base de datos fue extraída de los registros de las dispensaciones de los medicamentos realizadas a los pacientes en farmacia durante el periodo de observación y la información faltante fue extraída de la historia clínica.

El tamaño de muestra se calculó para una proporción de casos expuestos a un el grupo interdisciplinario de un 78% (información piloto tomada de la misma base de datos), un OR esperado de 2, una relación de caso: control de 1: 1, una confianza del 95% y una potencia del 80%.

Para cumplir con estos requisitos, era necesario tener al menos 179 casos y 179 controles. La base de datos de la IPS contaba con un total de 834 pacientes (263 casos y 571 controles), por lo cual se definió trabajar con una muestra final conformada con el total de casos disponibles y aleatorizar una misma cantidad de controles (263 casos y 263 controles). Con el fin de distribuir los pacientes homogéneamente entre los grupos (evitando sesgos de selección), los controles fueron seleccionados aleatoriamente de la misma base poblacional de la cual fueron extraídos los casos. Dicha información fue extraída por la persona encargada del área de sistemas de la institución de salud, la cual era completamente ajena a la investigación y no conocía los fines de la misma.

Durante el análisis univariado, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (simples y acumuladas) para las variables cualitativas y medidas de resumen como tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas (se realizó la prueba de normalidad kolmogorov-smirnov).

Se realizaron tablas de contingencia y la prueba de Chi cuadrado (para comparar dos variables cualitativas),

T Student para la comparación de una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa con distribución normal (en caso de distribuir no normal se utilizó U de Mann Whitney) y ANOVA para la comparación de una variable

cualitativa politémica y una cuantitativa con distribución normal (en caso de distribuir no normal se utilizó H de Kruskal Wallis). La medida de fuerza estadística utilizada fue el Odds Ratio (OR).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes cumplidores o incumplidores con la reclamación de sus medicamentos en farmacia según variables sociodemográficas

Variable	Casos (263) FA (FR)	Controles (263) FA (FR)	Valor p
Edad en años cumplidos	71 (62-79)	71 (60-80)	0,496
Genero			
Femenino	154 (58,6)	148 (56,3)	0,597
Masculino	109 (41,4)	115 (43,7)	
Nivel máximo de escolaridad			
Analfabeta	10 (3,8)	4 (1,5)	0,209
Primaria	119 (45,2)	103 (39,2)	
Secundaria	82 (31,2)	86 (32,7)	
Técnico	12 (4,6)	4 (1,5)	
Tecnólogo	4 (1,5)	3 (1,1)	
Universitario	18 (6,8)	11 (4,2)	
Estado civil			
Casado	155 (58,9)	161 (62,2)	0,020
Separado	9 (3,4)	3 (1,1)	
Soltero	36 (13,7)	54 (20,5)	
Unión libre	12 (4,6)	5 (1,9)	
Viudo	48 (18,3)	35 (13,3)	
Estrato socioeconómico			
Uno	30 (11,4)	10 (3,8)	0,010
Dos	35 (13,3)	35 (13,3)	
Tres	145 (55,1)	152 (57,8)	
Cuatro	22 (8,4)	14 (5,3)	
Cinco	7 (2,7)	1 (0,4)	
Seis	2 (0,8)	1 (0,4)	
Zona de residencia			
Urbana	239 (90,9)	212 (80,6)	0,505
Rural	4 (1,5)	2 (0,8)	
Ocupación			
Ama de casa	97 (36,9)	104 (39,5)	0,044
Desempleado	28 (10,9)	34 (12,9)	
Empleado	43 (16,3)	60 (22,8)	
Independiente	10 (3,8)	8 (3,0)	
Pensionado	85 (32,3)	56 (21,3)	
Tipo de afiliación			
Beneficiario	110 (41,8)	113 (43,0)	0,791
Cotizante	153 (58,2)	150 (57,0)	
Tipo de IPS			
Especializada	177 (67,3)	82 (31,2)	0,000
---Básica	86 (32,7)	181 (68,8)	

Se reporta frecuencias absolutas (FA) y frecuencias relativas (FR). El valor p se calculó por medio de chi cuadrado de Pearson.

Las variables que mostraron diferencias estadísticas, fueron ingresadas a un modelo multivariado con fines explicativos (regresión logística binaria).

Se trabajó con una confianza del 95% y un alfa del 0.05. Se utilizó el software estadístico SPSS® versión 21 para Windows (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA), licencia amparada por la universidad CES.

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, esta investigación se consideró como "Sin riesgos". Se trabajó con información existente en la base de datos de la IPS +helPharma, no se realizó ninguna intervención que pusiera en riesgo la salud de los pacientes. Fueron suprimidos datos de identificación garantizando de esta manera la confidencialidad y privacidad de la información.

## Resultados

En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas de la población objeto, en la cual se puede observar diferencias estadísticas en 4 de las 9 variables de estudio.

Al evaluar el comportamiento de los pacientes según las variables clínicas y Farmacoterapéuticas analizadas, se identificó como el diagnóstico, el medicamento principal y haber sido atendido por el grupo interdisciplinario, mostraron diferencias estadísticas con el cumplimiento en la reclamación de los medicamentos en farmacia. Ver tablas 2 y 3. (Es de tener en cuenta que estas variables pueden ser de confusión ya que están relacionadas con la variable de atención por el grupo interdisciplinario).

La figura 1 ilustra la media ( $\pm$ DS) de dispensaciones de los medicamentos en farmacia realizada a los pacientes, discriminando por el hecho de haber sido atendido o no por parte del grupo interdisciplinario, en las cuales se observa claramente un mayor cumplimiento en aquellos pacientes que habían sido atendidos por parte del grupo interdisciplinario. Para este caso, el promedio de reclamación de medicamentos en farmacia en aquellos pacientes atendidos por el grupo interdisciplinario fue del 84.7 ( $\pm$ 23.9) en comparación con el 65.6 ( $\pm$ 28) presentado por los pacientes que no habían sido atendido por el grupo interdisciplinario (valor  $p < 0,001$ ).

**Tabla 2.** Distribución de pacientes cumplidores o incumplidores con la reclamación de sus medicamentos en farmacia según variables clínicas

Variable	Casos (263) FA (FR)	Controles (263) FA (FR)	Valor p
Medicamento principal			
Tiotropio Bromuro	99 (37,6)	112 (42,6)	0,000
Budesonida/Formoterol	64 (24,3)	29 (11,0)	
Salmeterol/Fluticasona	100 (38,0)	122 (46,4)	
Diagnostico principal			
Asma	41 (15,6)	59 (22,4)	0,000
EPOC	190 (72,2)	138 (52,5)	
Rinitis alérgica	32 (12,2)	66 (25,1)	
¿Realiza ejercicio?			
Si	58 (22,1)	64 (24,3)	0,367
No	168 (63,9)	153 (58,2)	
¿Consume licor?			
Si	13 (4,9)	10 (3,8)	0,595
No	213 (81,1)	206 (78,3)	
¿Consume cigarrillo?			
Si	7 (2,7)	7 (2,7)	0,918
No	222 (84,4)	210 (79,8)	
¿Fue fumador?			
Si	142 (54,0)	116 (44,1)	0,068
No	87 (33,1)	101 (38,4)	
¿Consume psicoactivos?			
Si	0 (0,0)	0 (0,0)	-
No	226 (100,0)	216 (100,0)	

Se reporta frecuencias absolutas (FA) y frecuencias relativas (FR). El valor p se calculó por medio de chi cuadrado de Pearson.

**Tabla 3.** Distribución de pacientes cumplidores o incumplidores con la reclamación de sus medicamentos en farmacia distribuidos por ser o no evaluados por un grupo interdisciplinario

Variable	Casos (263) FA (FR)	Controles (263) FA (FR)	Valor p
El paciente ha sido atendido por el grupo interdisciplinario?			
Si	206 (78,3)	124 (47,1)	0,000
No	57 (21,6)	139 (52,8)	

Se reportan frecuencias absolutas (FA) y frecuencias relativas (FR) para las categóricas. El valor p se calculó por medio de chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

El análisis multivariado mostro que el hecho de haber sido atendido por parte del grupo interdisciplinario se asoció con un adecuado cumplimiento de la reclamación de los medicamentos en farmacia. Dichos pacientes tuvieron 2.52 veces más probabilidad de cumplir con la reclamación de los medicamentos, que aquellos que no eran atendidos por parte del grupo interdisciplinario, al ajustar por tipo de IPS, medicamento principal, diagnóstico, estrato socioeconómico y ocupación (OR ajustado 2,52 [1,17-5,42]). Ver tabla 4.

## Discusión

Según los hallazgos encontrados en este estudio, ser atendido por un grupo interdisciplinario se asoció con una mayor reclamación de medicamentos en farmacia por parte de los pacientes. Estudios realizados anteriormente bajo la misma metodología, confirman nuestro hallazgo<sup>10,17</sup>. Un estudio prospectivo realizado por Kaspas G et al durante los años 2006 y 2009 en Buenos

Aires, Argentina, identifico pacientes inconsistentes en la reclamación de sus medicamentos por medio de un sistema de alerta informática. Esta herramienta detectaba automáticamente a los pacientes que no reclamaban continuamente sus medicamentos en la farmacia, y posteriormente generaba un listado de estos pacientes para que un grupo de profesionales de farmacia capacitados los contactara telefónicamente y gestionara la mejora de las reclamaciones de los medicamentos en farmacia. Como resultado, la tasa de reclamaciones en aumentó significativamente durante el tiempo de evaluación. Este estudio concluyo que disponer de información de las reclamaciones de medicamentos en farmacia contribuye a mejorar el cumplimiento en la reclamación de los medicamentos.

En todas las instituciones de salud donde se atiendan pacientes con enfermedades respiratorias crónicas debería haber un grupo de atención integral para el manejo de estos pacientes, teniendo en cuenta la participación del Químico Farmacéutico en la identificación,



**Figura 1.** Media del cumplimiento en la reclamación de los medicamentos en farmacia discriminado por el hecho de haber sido o no atendido por el grupo interdisciplinario.

**Tabla 4.** Relación entre ser atendido por el grupo interdisciplinario y el cumplimiento en la reclamación de los medicamentos en farmacia

Variable	OR <sub>crudo</sub> (IC 95%)	OR <sub>ajustados</sub> (IC 95%)
El paciente ha sido atendido por el grupo interdisciplinario?		
Si	4,05 (2,77-5,92)	2,52 (1,17-5,42)
No	1	1
IPS		
Especializada	4,54 (3,15-6,55)	2,8 (1,75-4,57)
Básica	1	1
Medicamento principal		
Tiotropio Bromuro	1,08 (0,74-1,57)	0,8 (0,49-1,30)
Budesonida/Formoterol	2,69 (1,61-4,49)	1,82 (0,99-3,36)
Salmeterol/Fluticasona	1	1
Diagnóstico		
Asma	1,43 (0,80-2,56)	0,46 (0,18-1,15)
EPOC	2,84 (1,76-4,57)	0,85 (0,34-2,08)
Rinitis alérgica	1	1
Estrato socioeconómico		
Uno	1	1
Dos	0,33 (0,14-0,78)	0,61 (0,24-1,53)
Tres	0,32 (0,15-0,67)	0,63 (0,28-1,42)
Cuatro	2,33 (0,25-21,35)	0,90 (0,32-2,57)
Cinco	0,52 (0,19-1,39)	2,42 (0,24-24,17)
Seis	0,66 (0,05-8,16)	0,71 (0,05-9,329)
Ocupación		
Ama de casa	1	1
Desempleado	0,88 (0,49-1,56)	0,94 (0,47-1,85)
Empleado	0,76 (0,47-1,24)	1,16 (0,64-2,09)
Independiente	1,34 (0,51-3,5)	0,58 (0,19-1,699)
Pensionado	1,63 (1,05-2,51)	1,26 (0,75-2,13)

Los odds ratios (OR) crudos se obtuvieron por medio de regresión logística simple binaria con fines explicativos y los OR ajustados por medio de regresión logística múltiple binaria con fines explicativos.

educación y seguimiento del paciente no cumplidor. Actualmente diversas entidades de Colombia han implementado esta estrategia como uno de sus procesos asistenciales, de forma continuada, sistematizada y documentada, con el objetivo de identificar, prevenir y resolver los cambios no deseados en el estado de salud de los pacientes asociados al uso de los medicamentos<sup>20-22</sup>. Esta práctica farmacéutica es utilizada en diversas patologías a nivel mundial<sup>23-34</sup>, y busca como objetivo principal el aumento de la adherencia farmacológica de los pacientes<sup>29,31,35-37</sup>.

Si desea inferir estos resultados a su población, debería tener cuenta que por tratarse de un estudio retrospectivo pudieron existir diversas circunstancias o variables que afectarían la validez interna. Por este motivo tomamos la decisión de trabajar con la totalidad de los casos disponibles en la población, la selección de los controles se realizó independientemente de su condición

de exposición, el grupo control se seleccionó aleatoriamente para evitar sobreestimación en la participación con la exposición de interés, se empleó un software basado en cuestionarios estandarizados para la recolección de la información, el cual ofreció la ventaja de validar y superponer los datos ingresados durante la investigación dando así una mayor veracidad y calidad del dato, además, permitió hacer interface con el programa Excel disminuyendo errores de digitación.

## Bibliografía

1. Ingaramo RA, Vita N, Bendersky M, Arnodt M. Estudio nacional sobre adherencia al tratamiento (ENSAT). *Rev Fed Arg Cardiol.* 2005;34:104-11.
2. Estrada J, Serna J, Toro C, Sánchez L, Ríos J. Detecting inconsistent patients claim their medications and classification of the causes which originate, entity health promotion SURA, Colombia 2012-2013. *Vitae.* 2013;20:59-64.

3. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review [Internet]. [www.informahealthcare.com/cmo](http://informahealthcare.com/cmo). 2010 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/03007990903550586>
4. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J GEN INTERN MED*. 2010 Apr 1;25(4):284–90.
5. Ekedahl A, Oskarsson V, Sundberg B, Gustafsson V, Lundberg T, Gullberg B. Impact of postal and telephone reminders on pick-up rates of unclaimed e-prescriptions. *Pharm World Sci*. 2008 Oct 1;30(5):503–8.
6. Zweigorn RT, Binns HJ, Tanz RR. Unfilled Prescriptions in Pediatric Primary Care. *Pediatrics*. 2012 Oct 1;130(4):620–6.
7. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Primary Nonadherence After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008 Feb 26;117(8):1028–36.
8. Ax F, Brånstad J-O, Westerlund T. Pharmacy counselling models: a means to improve drug use. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Aug;35(4):439–51.
9. D E, E S, T W, S L, K C, R S, et al. Prevalence of unclaimed prescriptions at military pharmacies. *J Manag Care Pharm*. 2007 Dec;14(6):541–52.
10. Estrada J, Toro C. Pharmacotherapy follow-up and drug dispensations in patients inconsistent with the pharmaceutical service. *Vitae*. 2013;20:203–9.
11. Hovstadius B, Petersson G. Non-adherence to drug therapy and drug acquisition costs in a national population - a patient-based register study. *BMC Health Services Research*. 2011 Nov 28;11(1):326.
12. Johnell K, Lindström M, Sundquist J, Eriksson C, Merlo J. Individual characteristics, area social participation, and primary non-concordance with medication: a multilevel analysis. *BMC Public Health*. 2006 Mar 2;6(1):52.
13. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Sep 9;333(7567):522.
14. Estrada J, Suarez J, Toro C, Ríos J, Serna J. Prometex-promoveoz, tool support of pharmaceutical care for the scope of proper adhesion. Colombia, 2009-2012. *Vitae*. 2013;164–8.
15. K S, Ds P, Jm C. Postcard and telephone reminders for unclaimed prescriptions: a comparative evaluation using survival analysis. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1999 Dec;40(2):243–51; quiz 330–1.
16. Kasparas G, Iannella M, Bulgarin G. Alerta informática y estrategia de apoyo telefonico orientadas a mejorar la adhesión al tratamiento antirretroviral, Argentina. Experiencias exitosas en el manejo de la adherencia al tratamiento antirretroviral en latinoamerica, Organización Panamericana de la Salud. 2011;21–3.
17. Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica. Organización panamericana de la salud. 2011 Jun;(Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente):pag 20–3.
18. Arroyo Aguilar R, Núñez Rivas J. Consecuencias en el costo de los servicios personales y en el funcionamiento de la farmacia debidas al no retiro de medicamentos por los pacientes hiper tensos y diabéticos en la farmacia del Hospital Dr. Enrique Baltodano B., en los meses de octubre a diciembre, 2004 [Internet]. 2013 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://repositorio.uned.ac.cr/reunehandle/120809/1103>
19. Jiménez-Herrera L. Prescripciones de medicamentos no retiradas por pacientes ambulatorios de una farmacia de Hospital de la CCSS, 1998-2002. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*. 2006 Jan;27(1-2):30–7.
20. McKinnon A. Pharmacist and physician collaborative prescribing. *Can Fam Physician*. 2009 Diciembre de;55:86–91.
21. Jacome J. IMPACTO DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA COMUNITARIA EN PACIENTES CON ASMA BRONQUIA [Internet]. [Madrid]: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2002. Available from: <http://pendientedemigracion.ucm.es/BUCM/tesis/far/ucm-t25539.pdf>
22. Sabater-Hernandez D, Silva-Castro MM, Amariles P, Faus MJ. [Documentation on role of pharmacist within healthcare]. *Farm Hosp*. 2008 Feb;32(1):56–7.
23. Guerra García MM. Diseño y evaluación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes anticoagulados en atención primaria de salud. *Farm aten prim*. 2005 Jun;3(2):36–42.
24. Mok S, Minson Q. Drug-related problems in hospitalized patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Jan 1;65(1):55–9.
25. Eichenberger PM, Haschke M, Lampert ML, Hersberger KE. Drug-related problems in diabetes and transplant patients: an observational study with home visits. *Int J Clin Pharm*. 2011 Oct;33(5):815–23.
26. Amarante LC, Shoji LS, Lourenço EB, Marques LAM. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes hipertensos usuários da farmácia popular: avaliação das intervenções farmacêuticas. *Arq ciências saúde UNIPAR* [Internet]. 2011;15(1). Available from: <http://revistas.unipar.br/saude/article/view/3689/2391>
27. Bofí Martínez P, García-Jiménez E, Martínez Martínez F. Análisis del efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hipotiroideos que acuden a una farmacia comunitaria. *Aten Primaria*. 2011 Enero;43(1):50–2.
28. Machado Alba JE, Torres Rodríguez S, Vallejos Narváez A, Farm Q. Efectividad del seguimiento farmacoterapéutico en diabéticos tipo 2. *Colomb med*. 2011 Mar;42(1):72–80.
29. De Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 15;64(18):1955–61.
30. Correr CJ, Pontarolo R, Wiens A, Rossignoli P, Melchioris AC, Radominski R, et al. [Economic evaluation of pharmacotherapeutic follow-up in type 2 diabetes mellitus patients in community pharmacies]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Oct;53(7):825–33.
31. Chamorro MÁR, García-Jiménez E, Amariles P, Chamorro AR, Merino EMP, Martínez FM, et al. [Effect of pharmacist involvement in adherence to medications in patients with high to moderate cardiovascular risk (Study EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO)]. *Aten Primaria*. 2011 May;43(5):245–53.
32. Machado Alba JE, Giraldo Giraldo C, Ruis AF. Farmacovigilancia de riesgo cardiovascular por antiinflamatorios no esteroideos cox-2 selectivos. *Investig andin*. 2012 Abril;14(2):427–36.
33. Ruud KW, Srinivas SC, Toverud E-L. Healthcare providers' experiences with adverse drug reactions and adherence challenges in antiretroviral therapy of HIV patients in the Eastern Cape Province, South Africa. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Sep;68(9):1321–8.
34. Duran-Parrondo C, Vazquez-Lago JM, Campos-Lopez AM, Figueiras A. Impact of a pharmacotherapeutic programme on control and safety of long-term anticoagulation treatment: a controlled follow-up study in Spain. *Drug Saf*. 2011 Jun 1;34(6):489–500.
35. Muñoz IJ, Rodríguez E, Rubio EM. Contribuciones a la implementación de un programa de atención farmacéutica para paciente ambulatorio en un hospital de tercer nivel de Bogotá D.C., II-2005. *Rev colomb ciencias quim farm*. 2006 Diciembre;35(2):149–67.
36. Marques LAM, Galduroz JCF, Noto AR. Atención farmacéutica a pacientes tratados con antidepresivos. *Rev calid asist*. 2012 Feb;27(1):55–64.
37. Baena MI, Fajardo P, Martínez-Olmos J, Martínez-Martínez F, Moreno P, Calleja MA, et al. Cumplimiento, conocimiento y automedicación como factores asociados a los resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Ars pharm*. 2005;46(4):365–81.





## ORIGINALES

## Atención farmacéutica y envío domiciliario de medicación a pacientes con leucemia mieloide crónica

Begoña San José Ruiz<sup>1</sup>, María Ángeles Gil Lemus<sup>1</sup> y María Puy Figuero Echeverría<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. España.

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este artículo es describir la puesta en marcha de un modelo de envío domiciliario y atención farmacéutica presencial y no presencial a pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa.

**Método:** Los pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica fueron seleccionados como población susceptible de recibir este nuevo modelo de atención. Esta elección respondía a cuatro características: cronicidad de la patología, periodicidad de las consultas médicas, valor del seguimiento farmacéutico y conservación a temperatura ambiente de los medicamentos.

**Resultados:** De 68 pacientes diagnosticados de leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa se eligieron 42 por acudir a las consultas médicas de hematología con una periodicidad superior a tres meses. Se les envió una carta de presentación y un cuestionario sobre sus preferencias. Dieciséis expresaron su deseo de participar en el nuevo modelo. El departamento jurídico redactó un contrato para garantizar la confidencialidad, así como un modelo de consentimiento informado. Se estableció un modelo logístico de reparto basado en rutas y horarios definidos. Previo a la inclusión en el programa, se realizó una consulta de atención farmacéutica presencial y se estableció el medio de comunicación para las próximas consultas no presenciales. El envío de medicación tuvo un coste mensual de 13,2€ (con IVA) por paciente. Todos los pacientes que iniciaron el programa continúan en él. Se han realizado hasta la fecha, 5 envíos por paciente.

**Conclusiones:** Es posible instaurar un modelo alternativo de atención farmacéutica con envío domiciliario de medicación, manteniendo la relación farmacéutico-paciente, evitando desplazamientos, garantizando la confidencialidad y racionalizando el stock.

### Pharmaceutical care and home delivery of medication to patients with chronic myeloid leukemia

#### Abstract

**Objectives:** To describe the implementation of a new model face to face and remote pharmaceutical care with home delivery of tyrosine kinase inhibitors medicines for patients with chronic myeloid leukemia.

**Methods:** Patients with chronic myeloid leukemia were selected to start this new model of care. Four characteristics were taken into account for the choice: chronicity of the disease, frequency of doctor visits, pharmaceutical care value and conservation of tyrosine kinase inhibitors medicines at room temperature.

**Results:** Out of 68 patients with chronic myeloid leukemia and treated with tyrosine kinase inhibitors, 42 were selected due to the frequency of their hematologist visits. An introductory letter and a questionnaire about their preferences were sent to these patients. Sixteen of them expressed their desire to participate. The legal department designed a confidentiality contract, as well as a model of informed consent. A logistic distribution model based on defined routes and timetables was established. Prior to inclusion, pharmaceutical care was performed in a face to face consultation and the communication way was established for the followings remote consultations. Home delivery had a monthly cost of 13.2 € (including VAT) per patient. All the patients who started this program continue in it. To date, 5 deliveries per patient have been conducted.

**Conclusions:** It is possible to establish an alternative model of pharmaceutical care with home delivery of medication, keeping the pharmacist-patient relationship, avoiding travel, ensuring the confidentiality and rationalizing the stocks.

#### PALABRAS CLAVE

Leucemia Mieloide Crónica; BCR-ABL positivo; Inhibidores de Tirosin Kinasa; Atención centrada en el paciente; Telemedicina

#### KEYWORDS

Leukemia Myelogenous Chronic; BCR-ABL Positive; Protein Kinase Inhibitors; Patient-Centered Care; Telemedicine

Farm Hosp. 2015;39(1):13-22

Farm Hosp. 2015;39(1):13-22

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: begona.sanjoseruiz@osakidetza.net (Begoña San José Ruiz).

## Introducción

Una de las actividades asistenciales de los servicios de farmacia hospitalaria es la dispensación de medicamentos a pacientes externos. Un gran número de las patologías que se atienden son crónicas y el número de pacientes que acuden a estos servicios ha experimentado un incremento importante en los últimos años.

En abril del 2012 diversos medicamentos pasaron de diagnóstico hospitalario a diagnóstico hospitalario sin cupón precinto tras la publicación del *"Informe referente a las resoluciones de cambio de las condiciones de prescripción y dispensación de determinados medicamentos, y paso a dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales"*<sup>1</sup>. Gran parte de estos medicamentos eran antineoplásicos orales. Se prevé que el número de antineoplásicos orales incremente de manera importante en los próximos años<sup>2</sup>. La farmacia hospitalaria debe afrontar este nuevo reto desarrollando modelos de atención farmacéutica que se adapten a las características de la población atendida, mejoren su calidad de vida y potencien la atención farmacéutica recibida.

La dispensación mensual de la medicación, puede suponer un inconveniente para determinados pacientes crónicos. Existe la posibilidad de disminuir la frecuentación a los servicios de farmacia aumentando la cantidad de medicación dispensada. Esta opción tienen una serie de inconvenientes como los posibles errores en el domicilio del paciente por una cantidad excesiva de medicación, una mala monitorización del cumplimiento y de las posibles interacciones con los nuevos fármacos prescritos por el poco contacto entre el paciente y el farmacéutico, el riesgo de una mala conservación de la medicación en el domicilio del paciente o la mayor inmovilización del stock tanto en el domicilio del paciente como en el propio servicio de farmacia.

El envío periódico de medicación al domicilio del paciente podría soslayar parte de estos inconvenientes. Con esta alternativa se podría conseguir una mejor gestión del stock y una disminución de la frecuentación al servicio de farmacia, no obstante, no se solucionaría la baja monitorización del paciente por parte del farmacéutico. Una estrategia para mantener este seguimiento sería realizar una atención farmacéutica no presencial utilizando otros canales de interacción como el teléfono o el correo electrónico.

Así, uniendo ambos, el envío domiciliario y la atención farmacéutica no presencial, se consigue un nuevo modelo asistencial integrado y centrado en el paciente. Esta estrategia puede redundar en un beneficio en el cuidado del paciente, disminuyendo las visitas al hospital, optimizando los recursos y manteniendo la atención farmacéutica prestada.

Un grupo susceptible para implantar este nuevo modelo son los pacientes afectados de Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Los Inhibidores de Tirosin Kinasa (ITK) han

conseguido convertir la LMC en una enfermedad verdaderamente crónica, con el consiguiente aumento de la prevalencia en los últimos 10 años<sup>3</sup>. Sin embargo, estos tratamientos traen consigo otros nuevos retos<sup>4-8</sup>. El metabolismo hepático de los ITK, les confiere un perfil de interacciones relevantes con otros fármacos<sup>8</sup>. También se ha demostrado que la adherencia al imatinib es crucial en su eficacia<sup>5</sup>. El contacto periódico del farmacéutico con el paciente facilita el manejo de las interacciones, de los efectos secundarios y de la baja adherencia al tratamiento<sup>4-8</sup>.

El objetivo de este artículo es describir la puesta en marcha de un modelo de envío domiciliario y atención farmacéutica presencial y no presencial a pacientes con LMC en tratamiento con ITK.

## Método

Para la implantación de un modelo de atención farmacéutica presencial y no presencial y del envío domiciliario de medicación, se desarrolló una metodología participativa que implicó a diferentes miembros del hospital.

En primer lugar, se seleccionó a la población susceptible de recibir este nuevo modelo de atención: pacientes diagnosticados de LMC. Esta elección respondía a cuatro características: cronicidad de la patología, periodicidad de las consultas médicas en pacientes con buena respuesta al tratamiento, valor del seguimiento farmacéutico (detección de interacciones, efectos secundarios y la importancia de la adherencia al tratamiento para maximizar la eficacia del mismo) y la conservación a temperatura ambiente de los medicamentos.

Se definieron unos puntos básicos que debería cumplir el nuevo modelo:

1. La indicación de cambio de modelo de atención farmacéutica presencial a presencial y no presencial se realizaría solo si se cumplieran unos criterios clínicos predefinidos (respuesta hematológica y al menos respuesta citogenética parcial).
2. La dispensación domiciliaria no supondría el fin de la atención farmacéutica.
3. El paciente acudiría al servicio de farmacia hospitalaria tras la consulta médica para recibir atención farmacéutica presencial.
4. Entre las consultas médicas, de forma mensual, previo al envío domiciliario, los pacientes recibirían atención farmacéutica no presencial mediante el uso de correo electrónico o teléfono.
5. El envío de la medicación se realizaría de forma mensual.
6. Se aseguraría la correcta conservación de la medicación en el proceso del envío.
7. Debería garantizarse la confidencialidad de los tratamientos y el cumplimiento de la Ley de protección de datos de carácter personal (Ley de Protección de Datos y su Reglamento de desarrollo aprobado por el R.D. 1720/2007, de 21 de diciembre)<sup>9</sup>.

8. El paciente debería expresar su conformidad a participar en el nuevo modelo de atención farmacéutica no presencial.

Utilizando estos ejes estratégicos se contactó con la dirección del centro, la unidad de calidad, el departamento jurídico y el servicio de hematología del hospital para definir las etapas y los recursos necesarios para poner en marcha este nuevo modelo asistencial.

Este modelo se presentó como proyecto Bottom Up "Tecnologías de la Información y la Comunicación adaptadas a la Atención Farmacéutica No presencial" (TICAFAN).

## Resultados

En nuestro hospital había 68 pacientes diagnosticados de LMC en tratamiento con ITK. De éstos, se eligieron 42 que cumplían los criterios clínicos predefinidos y que además acudían a las consultas médicas de hematología con una periodicidad superior a tres meses. Se eligió este intervalo porque se consideró que un tiempo menor no tendría un impacto significativo en la reducción del número de visitas que el paciente realizaba al hospital.

A los 42 pacientes se les envió por correo postal una carta de presentación del proyecto (Anexo I) y un cuestionario (Anexo II) con el fin de conocer las preferencias y disponibilidad de cada uno de ellos en cuanto a horarios y medios de comunicación. En este envío se incluyó un sobre franqueado para que se remitiera el cuestionario al servicio de farmacia. Contestaron 32 pacientes, de los cuales 16 mostraban interés en participar. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes que decidieron o no participar en el proyecto.

Posteriormente, se contactó con la empresa de mensajería con la que el hospital realiza envíos y con el personal técnico del hospital encargado de estos envíos. Los envíos se podían realizar en dos modalidades: un envío en 48 horas sin horario de recepción definido o un envío planificado en rutas con un horario de recepción previamente establecido. La mayoría de los pacientes solicitaban un horario preestablecido de recepción de la medicación, por lo que finalmente se eligió la segunda opción.

El siguiente paso, consistió en asegurar la protección de datos de carácter personal de acuerdo con la ley. El departamento jurídico del hospital redactó un contrato para el tratamiento de datos personales por cuenta de terceros. Este contrato fue firmado por las partes implicadas, el gerente del hospital y la empresa de mensajería. El departamento jurídico también participó en la redacción del consentimiento informado (Anexo III).

Antes del primer envío se estableció el modelo logístico en colaboración con la empresa de mensajería. Se tuvieron en cuenta las preferencias de los pacientes y las características de la empresa. Se diseñaron dos rutas que se realizarían en dos días laborables consecutivos

de cada mes y que comprendían dos jornadas vespertinas y una matutina. A continuación se contactó con los pacientes para comunicarles el horario exacto de recepción. El envío de medicación a los 16 pacientes elegidos y con el modelo definido suponía un coste mensual por paciente y envío de 13,2€ (IVA incluido).

Se buscó la forma más adecuada para realizar el envío de la medicación. Los fármacos a enviar eran dasatinib, imatinib y nilotinib. Se decidió realizar el empaquetado en una caja blanca opaca, de forma que se garantizara la confidencialidad en cuanto a contenido. En estos paquetes figuraría el nombre, dirección y teléfono de contacto. Dentro de cada paquete se incluiría una hoja en la que figuraría el nombre del medicamento, las unidades dispensadas, nombre del paciente, del médico prescriptor, del farmacéutico que realiza la dispensación y la fecha del próximo envío. Para garantizar más la confidencialidad de los pacientes y a petición de los mismos el mensajero en el proceso de entrega únicamente diría "envío domiciliario programado". Además, de cada envío se realizaría un registro en el servicio de farmacia del número de unidades dispensadas, lote y caducidad de la medicación.

Por último, todos los pacientes acudieron al servicio de farmacia para realizar una primera consulta farmacéutica presencial previa, en este momento firmaron los consentimientos informados y se concretó el modo de realizar la atención no presencial. Cinco pacientes optaron por el correo electrónico y 11 por el teléfono. Se acordó que la semana previa a todos los envíos, el farmacéutico contactaría con ellos. El tiempo transcurrido entre la entrevista y el envío de medicación permitió planificar el pedido sin necesidad de mantener el stock inmovilizado en el servicio de farmacia. Para la recepción del paquete, se facilitaron unas etiquetas de recepción selladas por el servicio de farmacia y que el paciente debía firmar para habilitarlas. En el recibí del transportista debería siempre figurar una de estas etiquetas. De este modo, si el paciente no se encontraba en la dirección de recepción, la etiqueta identificaría a la persona que el paciente autorizaba para la recepción de la medicación.

La atención farmacéutica, tanto la presencial como la no presencial, quedaría registrada en la historia clínica electrónica del paciente. De esta forma, los diferentes facultativos implicados en la atención del paciente tendrían acceso a datos de adherencia, interacciones o problemas relacionados con la medicación. En caso de que se detectara un problema grave que requiriera intervención clínica inmediata se contactaría telefónicamente con el hematólogo responsable de ese paciente. Este método de actuación fue el acordado con el servicio de hematología.

El primer envío se realizó en febrero del 2014. A fecha de junio de este mismo año, se han realizado 5 envíos por paciente y los 16 pacientes continúan en este programa.

## Servicio de Farmacia

Estimado usuario,

Desde el Servicio de Farmacia del Hospital \_\_\_\_\_, enmarcado en los proyectos "Bottom up" de \_\_\_\_\_, se le invita a participar en el proyecto denominado "Tecnologías de la Información y la Comunicación adaptadas a la Atención Farmacéutica No presencial".

Este proyecto es un estudio piloto que pretende utilizar las tecnologías de la información y la comunicación con el fin de realizar una atención farmacéutica no presencial de calidad, facilitándole el acceso a la medicación sin que usted deba de desplazarse hasta el hospital mediante el envío domiciliario de la medicación.

En este proyecto se incluyen fundamentalmente personas, que como usted, acuden al Servicio de Farmacia a recoger medicación y tienen las consultas médicas con una frecuencia superior a 3 meses.

La aceptación de participación en este proyecto supone lo siguiente:

1. Acudirá a consulta médica según las citas programadas.
2. Acudirá al Servicio de Farmacia tras las consultas médicas para una consulta farmacéutica presencial.
3. En el periodo comprendido entre dos consultas médicas, un farmacéutico contactará con usted vía telefónica o mediante correo electrónico para realizar una consulta farmacéutica y posteriormente se le enviará la medicación a la dirección facilitada por usted y en el día establecido. Este proceso se repetirá mensualmente hasta la siguiente consulta médica.

Usted es libre de participar o no. En ambos casos recibirá la misma atención, su participación o no en ningún caso le beneficiará o perjudicará en la atención médica y farmacéutica recibida. En caso de decidir formar parte de este proyecto, sepa que en cualquier momento puede comunicarnos su decisión de abandonarlo.

Para conocer las preferencias en cuanto a consulta farmacéutica y envío de la medicación, le enviamos un cuestionario. En este cuestionario se le hacen una serie de preguntas para verificar aspectos logísticos y saber qué herramientas serán necesarias. Por favor, le rogamos que cumplimente también sus datos, para poder contactar con usted una vez comience el proyecto. Si usted decide no participar, le rogamos nos remita así mismo el cuestionario indicándonos su decisión.

Tras recibir su respuesta y en caso que esta sea positiva, se le llamará por teléfono para que acuda al Servicio de Farmacia a cumplimentar el formulario de inclusión. Es necesario que facilitemos sus datos de contacto a la empresa distribuidora que realizará los envíos, la confidencialidad se garantiza en todo el proceso y en ningún momento dicha empresa será conocedora del contenido del paquete de envío. Para formalizar este hecho firmará un consentimiento informado, en el que el Servicio de Farmacia y la empresa distribuidora nos comprometemos a enviarle la medicación y a garantizar su privacidad.

Por favor si tiene alguna duda respecto al proyecto o precisa más información, no dude en contactar con nosotros.

Teléfono de la Secretaría del Servicio de Farmacia: \_\_\_\_\_

30/05/13

Servicio de Farmacia

**CUESTIONARIO PREVIO AL INICIO DEL PROYECTO:**

Nombre:

Domicilio:

Vía:

Población:

CP:

Provincia:

Teléfono fijo:

Teléfono móvil:

1. La consulta con su hematólogo tiene una frecuencia superior al mes: SI NO

Observaciones: \_\_\_\_\_

---

---

---

2. Creemos que usted podría beneficiarse de una atención farmacéutica virtual (vía telefónica o mediante correo electrónico) y posteriormente del envío de la medicación a su domicilio. ¿Estaría interesado?

SI (continúe contestando el cuestionario)

NO (no es necesario que continúe contestando el cuestionario, por favor envíenoslo).

Si considera oportuno indicarnos el motivo de no estar interesado puede reflejarlo en este espacio:

---

---

---

---

---

30/05/13

Servicio de Farmacia

3. Para que el farmacéutico contacte con usted se podría utilizar el teléfono o el correo electrónico. ¿Cuál de ellos preferiría?

TELÉFONO                      CORREO ELECTRÓNICO                      INDISTINTO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Por favor indíquenos qué canales tiene a su disposición ahora mismo:

TELÉFONO FIJO                      TELÉFONO MOVIL                      CORREO ELECTRÓNICO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Si hubiera posibilidad de realizar una consulta mediante cámara web o videoconferencia, estaría interesado:      SI                      NO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6. Dispone de cámara web para realizar una consulta farmacéutica mediante cámara web:  
SI                      NO

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Por favor indíquenos qué horario sería más adecuado para realizar la entrevista con el farmacéutico: día/días de la semana y hora/horas.

L   M   X   J   V

Mañana   Tarde   Hora \_\_\_\_\_

30/05/13

Servicio de Farmacia

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. ¿Existe algún día u horario en el cual resultaría imposible contactar con usted?

SI      NO

¿Cuál?

L   M   X   J   V

Mañana   Tarde   Hora \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

9. Por favor indiquenos qué horario/horarios sería adecuado para recibir la medicación: día de la semana y hora.

L   M   X   J   V

Mañana   Tarde   Hora \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Muchas gracias por su colaboración. Le garantizamos que los datos que nos ha facilitado serán tratados confidencialmente.

Para el envío del cuestionario, introdúzcalo en el sobre que se le ha enviado y échelo en el buzón de correos más cercano.

30/05/13

	<p style="text-align: center;">APELLIDOS</p> <p style="text-align: center;">NOMBRE &lt;&lt;NOMBRE&gt;&gt; <span style="float: right;">FECHA NACIMIENTO</span></p> <p style="text-align: center;">C.I.C. &lt;&lt;CIC&gt;&gt; <span style="float: right;">N° HISTORIA &lt;&lt;IDHISTORIA&gt;</span></p>
<p><b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO "TICAFAN"</b></p>	
<p><b>FECHA C.I.:</b></p>	<p><b>SERVICIO: FARMACIA</b></p>
<p><b>A. Nombre del farmacéutico que le informa:</b> <span style="float: right;"><b>Fecha propuesta:</b></span></p> <p>D....., como Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, con D.N.I....., me comunica la posibilidad de participar en el proyecto BOTTOM UP "Tecnologías de la Información y la Comunicación adaptadas a la Atención Farmacéutica No presencial (TICAFAN)".</p>	
<p><b>B. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se me informa de los objetivos del proyecto y del procedimiento del mismo.</li> <li>• La aceptación de participación en este proyecto supone:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acudiré a consulta médica según las citas programadas.</li> <li>2. Acudiré al Servicio de Farmacia tras las consultas médicas para una consulta farmacéutica presencial.</li> <li>3. En el periodo comprendido entre dos consultas médicas, un farmacéutico contactará conmigo vía telefónica o mediante correo electrónico (según mi preferencia) para realizar una consulta farmacéutica y posteriormente se me enviará la medicación a la dirección que he facilitado y en el día establecido. Este proceso se repetirá mensualmente hasta la siguiente consulta médica.</li> </ol> </li> </ul> <p><b>Alternativas:</b> Conozco cuál es el procedimiento de recogida de medicación habitual en el Servicio de Farmacia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La participación en el proyecto es voluntaria y puedo renunciar en el momento que yo lo estime adecuado.</li> </ul>	
<p><b>C. DATOS DE CARÁCTER PERSONAL</b></p> <p>Soy consciente de que datos de carácter personal (nombre, apellidos, correo postal y teléfono de contacto) serán facilitados desde el Servicio de Farmacia a la empresa distribuidora _____ para el envío de medicación. Esta empresa conocerá que se le entrega medicación y las características de conservación de la misma y cumplirá sus obligaciones como encargado del tratamiento de sus datos personales en contrato suscrito al efecto.</p>	
<p><b>D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL</b></p> <p>El resultado de este proyecto puede ser de utilidad con fines de investigación en la Atención Farmacéutica con nuevas tecnologías y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.</p>	
<p><b>E.</b> Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, por favor pregúntenos.</p>	
<p><b>F. DECLARO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que <u>he sido informado</u> por el farmacéutico de las ventajas e inconvenientes de este proyecto y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.</li> <li>• <u>He comprendido</u> la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.</li> </ul>	
<p>EN CONSECUENCIA, <input type="checkbox"/> DOY MI CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN ESTE PROYECTO Y <input type="checkbox"/> PARA QUE LA INFORMACIÓN DERIVADA PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES</p>	
<p>Firma del paciente</p>	<p>Firma del Farmacéutico</p>
<p>Nombre..... <span style="float: right;">Nombre/s...../.....</span></p>	
<p>REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):</p> <p>D./Dña. <span style="float: right;">D.N.I.</span></p> <p>Parentesco (padre, madre, tutor, etc.): <span style="float: right;">Firma:</span></p>	
<p><b>Rev.</b></p>	



**Tabla 1.** Características de los pacientes susceptibles de incluirse en el proyecto

	Participantes en el proyecto (n=16)	Deciden no participar (n=16)	No contestan (n=10)
Edad media (años)	51 [30-85]	67 [43-91]	62 [40-87]
Tiempo medio desde inicio de ITK (meses)	87 [27-165]	64 [16-166]	67 [11-119]
Distancia menor desde domicilio al hospital por carretera (km)	15,2 [2,9-49,2]	9,9 [1,3-29]	13,6 [1,4-30,8]
Porcentaje de pacientes que necesitan que otra persona acuda al servicio de farmacia a recoger su medicación	50%	25%	30%
Porcentaje de pacientes activos laboralmente	50%	31%	40%

## Discusión

La atención farmacéutica a los pacientes con LMC constituye una herramienta clave a la hora de asegurar la adherencia y evitar interacciones medicamentosas<sup>4</sup>. Sin embargo, la distancia relativa entre el domicilio del paciente y el hospital de referencia, la situación laboral, el estado de salud y los problemas de movilidad de los enfermos de edad más avanzada pueden tener un impacto negativo en la adherencia al tratamiento. Los nuevos modelos de atención pueden solucionar parte de estos inconvenientes.

Este proyecto ha demostrado la capacidad del servicio de farmacia para poner en marcha un procedimiento alternativo de atención farmacéutica. La utilización del correo electrónico o el teléfono evitó el desplazamiento del paciente al hospital y mantuvo el contacto farmacéutico-paciente de forma mensual. La flexibilidad de horarios que permite el correo electrónico no es factible en una atención farmacéutica presencial que en la mayoría de los casos se realiza en horario matutino. Esta flexibilidad nos permitió realizar una atención focalizada en la calidad de vida del paciente con un acompañamiento farmacéutico continuo, que hizo posible la detección de interacciones, de problemas relacionados con la medicación y la gestión de la adherencia a la medicación de forma individualizada. Así mismo, este proyecto favoreció la comunicación interprofesional y el desarrollo profesional del farmacéutico mediante el registro de actividad en la historia clínica electrónica del paciente.

Por otro lado, el envío mensual domiciliario de la medicación permitió optimizar los recursos disponibles del servicio de farmacia como el espacio físico de almacenamiento o la disminución de stock inmovilizado y la mejora de la gestión de caducidades. También el stock domiciliario del paciente fue mínimo sin necesidad de visitas mensuales al servicio de farmacia y sin pérdida en la periodicidad de la atención farmacéutica.

Por todo ello, la atención farmacéutica no presencial debe entenderse como una actividad más del catálogo de servicios, adaptándonos a los cambios que la sociedad nos exige. Es el servicio de farmacia el que debe liderar y coordinar esta actividad, de acuerdo con el equipo asistencial.

El modelo de atención farmacéutica presencial y no presencial junto con el envío domiciliario de medicación presentado en este artículo creemos que puede generalizarse a otros centros hospitalarios. Las herramientas utilizadas son de acceso universal en cualquier hospital, siendo el acceso del paciente a las mismas el principal factor limitante. Se debe garantizar en todo momento la confidencialidad del paciente, resultando fundamental la colaboración del departamento jurídico del hospital. La realización de rutas de envío con horarios predefinidos tiene un coste económico superior a otras modalidades, no obstante, facilita la aceptación y comodidad del paciente. Probablemente la inversión económica que supone el envío sea uno de los puntos críticos del proyecto. Sin embargo, debería estudiarse el ahorro en costes indirectos como pérdida de horario laboral, desplazamiento y acumulación de medicación en el domicilio que podrían justificar este coste. Inicialmente nos planteamos otros medios de comunicación con el paciente como la videoconferencia, que fueron desestimados por no disponer de la infraestructura necesaria y que hubieran incrementado el coste.

Que nosotros conozcamos, no existen experiencias previas publicadas en nuestro país, de envío domiciliario de medicación a pacientes con LMC que incorporen la atención farmacéutica continuada, mediante correo electrónico y/o llamadas telefónicas. Se debería investigar la utilidad de otros canales de comunicación como videoconferencia o aplicaciones para dispositivos móviles, ya usadas en otros ámbitos sanitarios, así como definir otras patologías susceptibles de ser atendidas según nuestro modelo.

## Agradecimientos

Ana Iglesias Pérez, Mikel Latorre Guisasola, Pilar Bonachia Caballero, Teodoro García Bravo.

## Bibliografía

1. Subdirección General de calidad de medicamentos y productos sanitarios. Informe referente a las resoluciones de cambio de las condiciones de prescripción y dispensación de determinados me-

- dicamentos, y paso a dispensación en los servicios de farmacia de los hospitales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 28 de febrero de 2012.
- Banna GL, Collovà E, Gebbia V, Lipari H, Giuffrida P, Cavallaro S, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:595-605.
  - Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Saika K, et al. Decreasing trend in mortality of chronic myelogenous leukemia patients after introduction of imatinib in Japan and the U.S. *Oncologist.* 2012;17:1547-50.
  - Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71:960-5.
  - Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood.* 2009;113:5401-11.
  - Wong SF, Mirshahidi H. Use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: management of patients and practical applications for pharmacy practitioners. *Ann Pharmacother.* 2011;45:787-97.
  - Oehler VG. Update on current monitoring recommendations in chronic myeloid leukemia: practical points for clinical practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:176-83.
  - Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood.* 2011;117:e75-87.
  - Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado* nº 17, 19 de enero de 2008.
  - Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN task force report: oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6 Suppl 3:1-14.



ORIGINALES

## Influencia de las creencias hacia los medicamentos en la adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+

Carmen Haro Márquez<sup>1</sup>, Maria Rosa Cantudo Cuenca<sup>2</sup>, Carmen Victoria Almeida González<sup>3</sup> y Ramón Morillo Verdugo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutica residente. UGC de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Carretera de Cádiz S/N, 41014, Sevilla, España. <sup>2</sup>Farmacéutica residente. UGC de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Carretera de Cádiz S/N, 41014, Sevilla, España. <sup>3</sup>Bioestadística, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla. Prof. Asociada, Universidad de Sevilla. Carretera de Cádiz S/N, 41014, Sevilla, España. <sup>4</sup>Farmacéutico especialista. UGC de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Carretera de Cádiz S/N, 41014, Sevilla, España.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la adherencia y las creencias hacia la medicación para patologías crónicas concomitantemente prescrita al TAR en pacientes infectados por el VIH, así como determinar si existen diferencias significativas en las creencias entre los pacientes adherentes y no adherentes al los tratamientos concomitantes al TAR.

**Método:** Estudio transversal llevado a cabo durante mayo y julio 2014 en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y uno o más medicamentos para patologías crónicas. Se recogieron variables sociodemográficas: edad, sexo, educación, situación laboral, si vivía solo; clínicas: modo de transmisión de la infección, carga viral plasmática, T-CD4, estadio; y farmacoterapéuticas: tipo de tratamiento antirretroviral, comedificación y adherencia a ésta mediante el cuestionario Morisky. Se midieron las creencias hacia dicha comedificación mediante el *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ), que incluye dos escalas, necesidad y preocupación. Los datos se analizaron con SPSS® 20.0. Se aplicó la prueba t de Student. La fiabilidad del cuestionario se estimó mediante el alfa de Cronbach.

**Resultados:** Se incluyeron 126 pacientes (80.4% hombres, 49±8.3 años). El número de medicamentos concomitantes fue 2.9±2.0. Se clasificó como no adherente al 54.0%. El 63.5% tenía sida, que se identificó como una variable independiente predictora de no adherencia. Las diferencias en la escala de preocupación entre los pacientes no adherentes y adherentes fue estadísticamente significativa (14.6±5.7 vs. 12.1±6.1; p=0.019), mientras que en aquellas relativas a la necesidad no hubo diferencias (17.3±5.6 vs. 18.8±4.4; p=0.188). La fiabilidad del BMQ-específico, así como de las escalas de necesidad y preocupación, fue buena (0.724, 0.794, 0.785, respectivamente).

### Patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV patients

#### Abstract

**Purpose:** To assess adherence and beliefs about long-term medicines for other chronic conditions among HIV-infected patients as well as to evaluate their relationship.

**Method:** A cross-sectional study was conducted from May to July 2014 in HIV-infected patients treated with antiretroviral treatment (ART) and ≥1 long-term medicines for other chronic diseases. The variables analysed in the study were demographics: sex, age, education, employment status, living situation; clinical: mode of transmission, HIV plasma viral load, T-CD4+, CDC classification; and pharmacotherapeutics: type of ART, adherence to long-term medicines for other chronic conditions using the 4-item Morisky Medication Adherence (MMAS) Scale. MMAS scores were dichotomised into adherent/non-adherent. The Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) was used to assess patients' beliefs about the long-term medicines. The BMQ-Specific has two scales (necessity and concern) with five questions each that uses a 5-point Likert scale. Internal consistency within BMQ scales was measured with Cronbach's  $\alpha$  and their association with adherence was assessed with t-Student tests, using SPSS 20.0.

**Results:** We included 126 patients (80.4% male, mean age 49.0±8.3). The mean of long-term medicines was 2.9±2.0. The percentage of non-adherent patients was 54.0%. 63.5% of patients had AIDS, that showed statistically significant relationship with non-adherence. Concerns were negatively related to self-reported adherence (14.6±5.7 vs. 12.1±6.1; p=0.019). No relationship between adherence and necessity was found (17.3±5.6 vs. 18.8±4.4; p=0.188). Internal consistency for BMQ-Specific was high (Cronbach's  $\alpha$ =0.724).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa\_cantudo@hotmail.com (Maria Rosa Cantudo Cuenca).

*Conclusiones:* Los pacientes VIH positivos con otras patologías crónicas no adherentes presentan creencias negativas relacionadas con la preocupación en cuanto a la comedición.

**PALABRAS CLAVE**

Adherencia; VIH; Creencias; Polifarmacia

Farm Hosp. 2015;39(1):23-28

## Introducción

La nueva perspectiva del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) nos sitúa ante una enfermedad crónica, lo que supone, sin ningún género de duda, uno de los mayores logros de la medicina moderna<sup>1</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el propio paso de los años y el hecho de que, con frecuencia, los pacientes con VIH reúnan distintos factores de riesgo para enfermedades características del envejecimiento, ha dado lugar a que cada vez más presenten lo que se conoce como comorbilidad o multimorbilidad, lo que obliga a compatibilizar el tratamiento de la propia infección con los tratamientos de estas enfermedades<sup>2</sup>.

Se estima que sólo la mitad de los pacientes con patologías crónicas son adherentes,<sup>1,2</sup> lo que provoca que los avances sobre el control de estas enfermedades no se traduzcan en los resultados de salud esperados<sup>3</sup>. En el caso de la infección por el VIH, es necesario una elevada adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) con el fin de lograr el máximo beneficio clínico y evitar resistencias<sup>4</sup>. De igual forma la no adherencia a los medicamentos concomitantemente prescritos al TAR, para patologías crónicas, se asocia con resultados negativos para la salud, incluyendo aumento de la hospitalización y la mortalidad<sup>5</sup>.

La no adherencia a los tratamientos farmacológicos a largo plazo puede tener consecuencias potencialmente graves, tanto para los pacientes, en términos de una disminución de los beneficios para la salud con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>6</sup>, así como para el sistema con un aumento del coste sanitario<sup>7-8</sup>. Las causas de la falta de adherencia son multifactoriales y pueden incluir tanto factores intencionales como no intencionales<sup>9</sup>. La falta de adherencia no intencional se debe a las limitaciones en la capacidad y recursos; por ejemplo, no entender las instrucciones o no poder pagar los medicamentos. Por el contrario, la intencionada es una decisión del paciente influenciada por las creencias y preferencias que dan forma a las motivaciones para iniciar y continuar el tratamiento<sup>10</sup>. Muchos factores han sido estudiados para predecir la adherencia, realizando múltiples esfuerzos para abordar la falta de ésta, sin embargo, las intervenciones diseñadas no han sido efectivas<sup>11</sup>.

La fructífera investigación sobre las intervenciones para optimizar la adherencia ha mostrado que las creencias de los pacientes hacia la medicación se consideran un aspecto importante en su motivación para tomar la

*Conclusion:* Higher concerns are associated with higher self-reported adherence to long-term medicines in HIV infected-patients.

**KEYWORDS**

Adherence; Hiv; Beliefs; Polypharmacy

Farm Hosp. 2015;39(1):23-28

medicación prescrita<sup>12</sup>. Los estudios realizados en pacientes con distintas patologías crónicas sugieren que las creencias fundamentales de los pacientes hacia los medicamentos prescritos se pueden agrupar en dos categorías, por un lado la percepción personal de la necesidad de tomar el tratamiento y, por otro, la preocupación por los aspectos negativos de tomarla<sup>13-14</sup>.

En la última década se han llevado a cabo un gran número de estudios con el objetivo de cuantificar las creencias del marco necesidad-preocupación y analizar su relación con la adherencia. Esta investigación apoya la utilidad de estas creencias en la explicación de la falta de adherencia hacia la medicación para una amplia variedad de patologías crónicas, proponiendo que la necesidad se correlaciona positivamente con la adherencia, mientras que la preocupación lo hace de forma negativa<sup>15-17</sup>. Un reciente metanálisis<sup>18</sup> que incluyó 94 estudios ha examinado el valor explicativo de este marco en la predicción de la adherencia hacia los medicamentos prescritos para enfermedad crónicas, concluyendo que es un modelo conceptual útil para entender dichas creencias.

Las creencias de los pacientes infectados por el VIH acerca de los antirretrovirales también han sido estudiadas<sup>19-22</sup>, asociándose con falta de adherencia, en particular, cuando la necesidad percibida era menor y la preocupación mayor. La mayor parte de la investigación sobre adherencia se centra exclusivamente en el TAR, mientras que poco se sabe sobre la adherencia a la medicación para otras comorbilidades en los individuos con VIH, no existiendo literatura que describa la influencia del marco necesidad-preocupación hacia la comedición en estos pacientes. Por tanto, la nueva visión del paciente VIH crea la necesidad de centrar nuestra atención también en la medicación prescrita para estas comorbilidades.

El objetivo del estudio es determinar la adherencia y las creencias hacia la medicación para patologías crónicas concomitantemente prescrita al TAR en pacientes infectados por el VIH, así como determinar si existen diferencias significativas en las creencias entre los pacientes adherentes y no adherentes al los tratamientos concomitantes al TAR.

## Método

Estudio transversal llevado a cabo en pacientes VIH positivos mayores de 18 años con TAR que acudieron a

la consulta de patologías víricas del servicio de farmacia del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla entre mayo y julio de 2014. Se incluyeron aquellos pacientes con uno o más medicamentos para patologías crónicas concomitantemente prescritos al TAR. Los pacientes que no otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio, así como aquellos con desórdenes mentales o cuyos datos no estuvieran disponibles fueron excluidos. Para la identificación de los pacientes se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia Farmatools®. La recogida de datos se realizó mediante consulta de la historia clínica electrónica, del sistema informatizado de prescripción electrónica y entrevista al paciente.

Con el objetivo de comparar las creencias de necesidad y preocupación hacia la medicación concomitante entre los pacientes infectados por VIH adherentes y no adherentes a dicho tratamiento, se fijó un error  $\alpha$  del 5%, una potencia del contraste del 80%, una diferencia mínima de 2,2 entre las mediciones promedio de una de las escalas del cuestionario en los dos grupos y una variabilidad común máxima de 2,5, según un estudio que evaluó la adherencia a tratamientos crónicos y su relación con las creencias hacia la medicación<sup>23</sup>. Se obtuvo un tamaño muestral mínimo de 22 pacientes por grupo de adherencia (sí/no) para cubrir las comparaciones de las dos escalas (necesidad y preocupación). Los cálculos se realizaron con el programa nQuery Advisor 4.0. (Elasshoff, Dixon, Crede, & Fotheringham, 2000).

Se recogieron variables sociodemográficas: edad, sexo, nivel educativo, situación laboral, si vivía solo o no; clínicas: modo de transmisión de la infección por VIH, carga viral plasmática (copias/mL), recuento de T-CD4 (células/ $\mu$ L), estadio de la enfermedad según las categorías del U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en sida o no sida<sup>24</sup>, y farmacoterapéuticas: tipo de TAR, medicamentos concomitantes para patologías crónicas con prescripción activa de duración mayor a tres meses, adherencia a la comedición y creencias hacia ésta.

El TAR se clasificó en tres grupos<sup>25</sup>: (1) Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN); (2) Dos ITIAN más un inhibidor de la proteasa (IP); (3) Otras pautas distintas a las dos anteriores. Se clasificó a los pacientes como polimedicados si tenían cinco o más medicamentos prescritos distintos del TAR.

La adherencia a la comedición se obtuvo mediante el cuestionario de Morisky<sup>26</sup> en su versión española validada.<sup>27</sup> Este cuestionario consiste en cuatro sencillas y cortas preguntas que valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la adherencia al tratamiento: (1) ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?; (2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?; (3) Cuando se encuentra bien, ¿deja algu-

na vez de tomarlos?; (4) Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?. Se consideró adherente al paciente cuya respuesta a todas las preguntas fue adecuada (no, sí, no, no) para cada uno de los medicamentos concomitantes.

Las creencias hacia la comedición se midieron a través del *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ)<sup>28</sup> en su versión española validada<sup>29</sup> que incluye dos escalas para la medicación específica, necesidad y preocupación, con cinco ítems cada una. Los ítems se evaluaron mediante una escala tipo Likert de cinco puntos (1=totally desacuerdo, 2=en desacuerdo, 3=neutral, 4=de acuerdo, 5=totally de acuerdo) y se calculó la puntuación total para cada escala.

Las variables cuantitativas se caracterizaron con medias y desviaciones típicas; las variables cualitativas, con frecuencias y porcentajes. Para determinar la existencia de diferencias en los niveles promedio de las dos escalas (necesidad y preocupación) entre los dos grupos (adherentes/no adherentes) se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias de medias significativas se cuantificaron con intervalos de confianza (IC) al 95% y las diferencias de medianas con IC de Hodges-Lehman al 95%. Para analizar las relaciones entre variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y se aplicó la prueba Chi-Cuadrado o bien, los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Por otro lado la fiabilidad o consistencia interna del cuestionario BMQ específico y de las escalas de necesidad y preocupación se estimó mediante el índice  $\alpha$  de Cronbach. A mayor valor del índice, mayor intercorrelación entre los ítems; valores por encima de 0.7 se consideran aceptables.<sup>30</sup> El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics® 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

## Resultados

De los 133 pacientes identificados, siete fueron excluidos por no otorgar el consentimiento informado (n=1), tener desórdenes mentales (n=2) o cuya historia no estaba disponible (n=4). Se incluyeron 126 pacientes de los cuáles la mayoría (80.4%) eran hombres con una mediana de edad de 49 años (IQR: 45-54).

Según el cuestionario Morisky, 68 (54.0%) pacientes se clasificaron como no adherentes a la comedición. Las diferencias entre los pacientes no adherentes y adherentes se describen en la tabla 1. El estadio de la enfermedad sida se identificó como una variable independiente predictora de no adherencia [OR=2.2 (1.07-4.7); p=0.041]. En el resto de variables no hubo diferencias entre grupos.

En la tabla 2 se presenta el tipo de comedición prescrita para alguna patología crónica en los pacientes

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas según adherencia

Variable	No adherentes (n = 68)	Adherentes (n = 58)	p-valor
Edad ≥ 50 años: n (%)	30 (44.1)	26 (44.8)	1.000
Sexo mujer: n (%)	14 (20.6)	12 (20.7)	1.000
Nivel educativo: n (%)			
Sin estudios	19 (27.9)	14 (24.1)	
Básicos	43 (63.2)	36 (62.1)	0.585
Universitarios	6 (8.8)	8 (13.8)	
Trabaja: n (%)	16 (23.5)	19 (32.8)	0.237
Vive solo: n (%)	18 (26.5)	11 (19.0)	0.399
Modo de transmisión de la infección: n (%)			
Sexual	21 (30.9)	27 (46.6)	
Parenteral	47 (69.1)	31 (63.4)	0.097
Carga viral plasmática detectable (>20 copias/ml): n (%)	18 (26.5)	14 (24.1)	0.839
T-CD4 ≥ 500 células/μL: n (%)	38 (55.9)	33 (56.9)	1.000
Estadio según categorías CDC SIDA: n (%)	49 (72.1)	31 (53.4)	0.041
Tipo de TAR: n (%)			
ITIANN + ITINN	25 (36.8)	21 (36.2)	
ITIAN + IP	20 (29.4)	21 (36.2)	0.657
Otros	23 (33.8)	16 (27.6)	
Polimedicación: n (%)	10 (14.7)	9 (15.5)	1.000

CDC: U.S. Centers for Disease Control and Prevention. TAR: tratamiento antirretroviral. ITIANN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos. ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. IP: inhibidor de la proteasa.

del estudio. No se encontraron diferencias entre no adherentes y adherentes. Los medicamentos más frecuentes fueron los sedantes y ansiolíticos en casi la mitad de los pacientes, seguido de hipolipemiantes y antihipertensivos.

Los resultados del BMQ específico se presentan y comparan en la tabla 3. Las diferencias en la escala de preocupación entre los pacientes no adherentes y adherentes fue estadísticamente significativa ( $p = 0.019$ ).

Dos de los ítems ("mi medicación impide que mi enfermedad empeore" y "a veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicación") mostraron diferencias estadísticamente significativas entre no adherentes y adherentes. La consistencia interna del BMQ específico, medida por el  $\alpha$  de Cronbach, fue buena (0.724). De igual forma, el  $\alpha$  de Cronbach fue igual a 0.794 y 0.785 para las escalas de necesidad y preocupación, respectivamente.

**Tabla 2.** Tipo de comedicación

Tipo de comedicación	Total n (%)	No adherentes n (%)	Adherentes n (%)	p-valor
Analgésicos	14 (11.1)	10 (14.7)	4 (6.9)	0.255
Anticonvulsivantes	11 (8.7)	7 (10.3)	4 (6.9)	0.545
Antidepresivos	19 (15.1)	10 (14.7)	9 (15.5)	1.000
Antidiabéticos	16 (12.7)	9 (13.2)	7 (12.1)	0.845
Antihipertensivos	42 (33.3)	20 (29.4)	22 (37.9)	0.347
Asma	12 (9.5)	7 (10.3)	5 (8.6)	0.772
Cardiovasculares	10 (7.9)	6 (8.8)	4 (6.9)	0.752
Hipolipemiantes	45 (35.7)	23 (33.8)	22 (37.9)	0.710
Gastrointestinales	36 (28.6)	20 (29.4)	16 (27.6)	0.846
Sedantes y ansiolíticos	54 (42.9)	30 (44.1)	24 (41.4)	0.857
Otros	27 (21.4)	12 (17.6)	15 (25.9)	0.284

**Tabla 3.** Puntuación en el cuestionario BMQ específico según adherencia\*

Ítem del cuestionario	No adherentes (media ± DE)	Adherentes (media ± DE)	p-valor
<b>Necesidad</b>	<b>17.3 ± 5.6</b>	<b>18.8 ± 4.4</b>	<b>0.188</b>
1. Actualmente mi salud depende de mi medicación.	3.3 ± 1.6	3.8 ± 1.2	0.181
2. Mi vida sería imposible sin mi medicación.	3.0 ± 1.6	3.3 ± 1.4	0.268
3. Sin mi medicación estaría muy enfermo/a.	3.3 ± 1.6	3.6 ± 1.4	0.188
4. En el futuro mi salud dependerá de mi medicación.	3.5 ± 1.5	3.5 ± 1.3	0.813
5. Mi medicación impide que mi enfermedad empeore.	4.2 ± 0.9	4.6 ± 0.7	0.005
<b>Preocupación</b>	<b>14.6 ± 5.7</b>	<b>12.1 ± 6.1</b>	<b>0.019</b>
1. Me preocupa tener que tomar mi medicación.	2.9 ± 1.7	2.4 ± 1.7	0.093
2. A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mi medicación.	3.4 ± 1.6	2.9 ± 1.7	0.132
3. Mi medicación es un misterio para mí.	2.7 ± 1.4	2.4 ± 1.6	0.228
4. Mi medicación trastorna mi vida.	2.5 ± 1.6	1.9 ± 1.4	0.105
5. A veces me preocupo por si llego a ser demasiado dependiente de mi medicación.	3.1 ± 1.8	2.5 ± 1.7	0.049

\*Ítems de la encuesta según escala tipo Likert de 5 puntos (1=totalmente desacuerdo, 2=en desacuerdo, 3=neutral, 4=de acuerdo, 5=totalmente de acuerdo). BMQ: *Beliefs about Medicines Questionnaire*. DE: desviación estándar.

## Discusión

Nuestro estudio muestra que existe relación entre las creencias hacia la medicación concomitantemente prescrita al TAR y la no adherencia autoreportada a dicha comedicación. Los pacientes no adherentes presentan menor necesidad y mayor preocupación hacia la medicación que aquellos clasificados como adherentes. Además, aunque el cuestionario utilizado para analizar las creencias hacia la medicación no ha sido específicamente validado en la población del estudio, mostramos que el BMQ específico es una herramienta con fiabilidad aceptable ( $\alpha$  de Cronbach > 0.7)<sup>30</sup> para pacientes VIH en tratamiento con medicamentos para otras patologías crónicas.

Gatti et al<sup>16</sup> mostraron resultados similares en pacientes en tratamiento para alguna patología crónica, donde la preocupación se identificó como una variable predictora de no adherencia, medida mediante una versión ampliada del cuestionario de Morisky. Mahler et al<sup>31</sup> concluyeron que las creencias en cuanto a la necesidad hacia la medicación se relacionaban de forma positiva con la adherencia, mientras que la preocupación lo hacía de forma negativa en el caso de pacientes crónicos. Asimismo, el BMQ específico mostró una buena consistencia interna con valores reportados similares a los hallados en nuestro estudio. En el metaanálisis llevado a cabo por Horne et al<sup>18</sup> la mayoría de los estudios fueron transversales empleando como medida de la adherencia el cuestionario de Morisky en más del 21.2% de los estudios. Estos autores mostraron que la relación entre necesidad y adherencia fue significativa en el 51.0% de los estudios que incluyeron, mientras que la preocupación lo fue en el 57.0% de los casos. Según Batchelder et al<sup>32</sup>, la adherencia a los fármacos antirretrovirales fue

mejor que hacia los antidiabéticos en un estudio realizado en pacientes infectados por VIH con diabetes tipo 2. En cuanto a los resultados de la relación del marco necesidad-preocupación con la adherencia, al igual que en nuestro estudio, la preocupación se identificó como una variable predictora de no adherencia en el análisis univariante [OR=0.45 (0.21–0.97); p=0.041], mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad [OR=1.05 (0.56–1.95); p=0.878].

En cuanto a las limitaciones del estudio, el análisis transversal hace imposible la obtención de conclusiones de causalidad. Es posible que los pacientes adherentes pudieran haber estado más motivados en participar en el estudio pudiendo resultar en un sesgo de selección. No obstante, la muestra de pacientes seleccionada es representativa de aquellos atendidos en las consultas externas del servicio de farmacia y tan sólo un paciente declinó el consentimiento informado. Además, no hubo diferencias en las características sociodemográficas entre los dos grupos del estudio.

Teniendo en cuenta que las creencias de necesidad y preocupación tienden a fijarse en el tiempo,<sup>33</sup> éstas pueden ser un determinante potencialmente modificable mediante intervenciones con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento.<sup>34</sup> Por ello, es necesario llevar a cabo estudios de intervención que aborden las creencias negativas de los pacientes y evaluar el impacto en la adherencia. De igual forma, se necesitan más estudios para evaluar el efecto de la percepción y el conocimiento sobre la enfermedad en la adherencia.

Aunque los pacientes son a menudo categorizados como adherentes o no adherentes, las tasas de adherencia pueden ser diferentes para cada grupo de medicamentos. A medida que aumentan las comorbilidades

en los pacientes infectados por VIH, así como la polimedización la línea futura de investigación debe centrarse en diferenciar la adherencia de los medicamentos empleados en el tratamiento de cada una de las patologías concomitantes, así como sus causas.

Existe una baja adherencia a los medicamentos concomitantemente prescritos al TAR en los pacientes VIH positivos con otras patologías crónicas, relacionada, en parte, con las creencias en cuanto a la preocupación hacia estos medicamentos. El estudio de la adherencia y las creencias de los pacientes hacia el tratamiento es importante y debe ser una parte de la atención clínica habitual de las patologías crónicas con el fin de mejorar los resultados en salud.

## Bibliografía

- Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med.* 2006;7:549-57.
- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1130-9.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003 [citado 15-05-2014]. Disponible en: [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/).
- Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS.* 2002;14(4):357-66.
- Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836-41.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Brit Med J.* 2006;333:15.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
- Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2010;362:1553-55.
- Horne R. Beliefs and adherence to treatment: the challenge for research and clinical practice. In: Halligan P, Aylward M, editors. *The power of belief.* Oxford: Oxford University Press; 2006. p.115-36.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.
- Horne R. Improving adherence with asthma therapies. In: *Advances in Asthma Management.* London, England: Future Medicine Ltd; 2012. p.132-42.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry VK, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:225-31.
- Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47:555-67.
- Horne R. Treatment perceptions and self regulation. In: Cameron LD, Leventhal H, editors. *The self-regulation of health and illness behaviour.* London, England: Routledge; 2013. 138-153.
- Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord.* 2009;116(1-2):51-5.
- Gatti ME, Jacqbs KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:657-64.
- Berglund E, Lytsy P, Westerling R. Adherence to and beliefs in lipid-lowering medical treatments: a structural equation modeling approach including the necessity-concern framework. *Patient Educ Couns.* 2013;91:105-12.
- Horne R, Chapman SC, Parham R, Freemantle N, Forbes A, Cooper V. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *Plos One.* 2013;8(12):e80633.
- Horne R, Cooper V, Gellaitry G, Date HL, Fisher M. Patients' perceptions of highly active antiretroviral therapy in relation to treatment uptake and adherence: the utility of the necessity-concerns framework. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:334-41.
- Horne R, Buick D, Fisher M, Leake H, Cooper V, Weinman J. Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *Int J STD AIDS.* 2004;15:38-44.
- Gonzalez JS, Penedo FJ, Llabre MM, Duran RE, Antoni MH, Schneiderman N, et al. Physical symptoms, beliefs about medications, negative mood, and long-term HIV medication adherence. *Ann Behav Med.* 2007;34(1):46-55.
- Gauchet A, Tarquinio C, Fischer G. Psychosocial Predictors of Medication Adherence among Persons Living with HIV. *Int J Behav Med.* 2007;14(3):141-50.
- Alhewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *Int J Family Med.* 2014;2014:479596.
- U.S. Department of Health and Human Services. HIV classification: CDC and WHO staging systems; 2011 [citado 7-05-2014]. Disponible en: [http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscares/clinicalguide11/cg-205\\_hiv\\_classification.html](http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscares/clinicalguide11/cg-205_hiv_classification.html)
- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Spain: GeSIDA; 2014 [citado 8-06-2014]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
- Val Jiménez A, Amorós G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria.* 1992;10:767-70.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1999;14:1-24.
- Beléndez-Vázquez M, Hernández-Mijares A, Horne R, Weinman J. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del *Beliefs about Medicines Questionnaire*. *Int J Clin Health Psychol.* 2007;7(3):767-79.
- Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ.* 2011;2:53-5.
- Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli WE, et al. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *J Eval Clin Pract.* 2012;18:409-413.
- Batchelder AW, Gonzalez JS, Berg KM. Differential medication non-adherence and illness beliefs in co-morbid HIV and type 2 diabetes. *J Behav Med.* 2014;37:266-275.
- Porteous T, Francis J, Bond C, Hannaford P. Temporal stability of beliefs about medicines: implications for optimizing adherence. *Patient Educ Couns.* 2010;79:225-30.
- Magadza C, Radloff SE, Srinivas SC. The effect of an educational intervention on patients' knowledge about hypertension, beliefs about medicines, and adherence. *Res Social Adm Pharm.* 2009;5:363-75.





## ORIGINALES

## PEG-Interferon- $\alpha$ ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study

Javier Milara<sup>1</sup>, Maria Outeda-Macias<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Aumente-rubio<sup>3</sup>, Patricio Más-Serrano<sup>4</sup>, Azucena Aldaz<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Calvo<sup>6</sup>, M<sup>a</sup> Sergia García-Simón<sup>7</sup>, Marisa Martín-Barbero<sup>8</sup>; SEFH-PkGen research group: Núria Padullés-Zamora<sup>9</sup>, Juan Antonio-Schoenenberger<sup>10</sup>, Marianne Saavedra-Aldrich<sup>11</sup>, Enrique Tévar-Alfonso<sup>12</sup>, Ana Saval<sup>1</sup>, Alfonso Pastor-Clerigues<sup>1</sup>, Marta García<sup>1</sup>, Luis Margusino-Framiñan<sup>2</sup>, Jose Luis Montero-Alvarez<sup>3</sup>, Esperanza Merino<sup>4</sup>, Jose Ignacio Herrero<sup>5</sup>, Mónica Beunza<sup>6</sup>, Pablo Conesa-Zamora<sup>7</sup>, Alvaro Gimenez-Manzorro<sup>8</sup>, Dolors Comas-Sugrañes<sup>9</sup>, Manuel Cano-Marron<sup>10</sup>, Elena Jiménez-Mutiloa<sup>11</sup>, Pilar Díaz-Ruiz<sup>12</sup> y Julio Cortijo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>3</sup>Hospital Reina Sofía de Córdoba. <sup>4</sup>Hospital General del SVS de Alicante. <sup>5</sup>Clínica Universitaria de Navarra. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. <sup>8</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitari Bellvitge. IDIBELL. <sup>10</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. <sup>11</sup>Complejo Hospitalario Universitario INSULAR Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>12</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España.

### Abstract

**Objective:** Dual PEGylated interferon- $\alpha$  (PEG-IFN) and ribavirin therapy has been the main hepatitis C virus (HCV) treatment of the last decade. Current direct-acting antiviral agents have improved the outcome of therapy but also have increased the cost and management complexity of treatment. The current study analyzes host genetics, viral and clinical predictors of sustained viral response (SVR) to dual PEG-IFN and ribavirin therapy in a representative Spanish population.

**Methods:** Observational prospective multicentre pharmacogenetic cohort study conducted in 12 different hospitals of 12 different Spanish regions. A total of 98 patients with SVR and 106 with non-SVR in response to PEG-IFN and ribavirin therapy were included. 33 single nucleotide polymorphisms located in 24 different genes related with inflammatory, immune and virus response were selected. Clinical and viral data were also analyzed as candidate of SVR predictors.

**Results:** IL-28B (rs12979860, rs7248668, rs8105790, rs8099917) and TNFRSF1B (rs1061622) genotypes, as well as TNFRSF1B/IL-10/TNF $\alpha$  (-308) non-TTG and TNFRSF1B/IL-10/IL-4 non-TTC haplotypes together with lower age, lower basal HCV RNA load, higher basal serum LDL cholesterol va-

### Aclaramiento del Virus de la Hepatitis C Inducido por PEG-Interferón- $\alpha$ y Ribavirina: Estudio Farmacogenético Multicéntrico en Hospitales Españoles

#### Resumen

**Objetivo:** El interferón- $\alpha$  pegilado (IFN-PEG) junto a ribavirina ha sido el principal tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) de la última década. Los agentes antivirales de acción directa actuales han mejorado los resultados de la terapia, pero también han aumentado el costo y la gestión de la complejidad del tratamiento. El presente estudio analiza factores genéticos de los pacientes, así como predictores virales y clínicos de respuesta sostenida viral (RSV) al tratamiento con IFN-PEG y ribavirina en población Española.

**Métodos:** Estudio farmacogenético, multicéntrico, prospectivo, observacional de cohortes realizado en 12 hospitales diferentes de 12 comunidades autónomas diferentes. Se incluyeron un total de 98 pacientes con RVS y 106 sin SVR al tratamiento con IFN-PEG y ribavirina. Se seleccionaron 33 polimorfismos de nucleótido único ubicados en 24 genes diferentes relacionados con la respuesta inflamatoria, inmunológica y viral. Los datos clínicos y virales también se analizaron como candidatos predictores de RVS.

**Resultados:** Los genotipos IL-28B (rs12979860, rs7248668, rs8105790, rs8099917) y TNFRSF1B (rs1061622), así como los haplotipos TNFRSF1B / IL-10 / TNF $\alpha$  (-308) no-TTG y TNFRSF1B

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xmilara@hotmail.com (Javier Milara).

lues, VHC genotypes 2 and 3 and basal low grade fibrosis 0-2 were associated with a SVR in the univariate analysis. Independent predictors of SVR in the multivariate analysis were IL-28B rs12979860 CC, TNFRSF1B/IL-10/IL-4 non-TTC along with low baseline HCV RNA load and HCV genotypes 2 and 3.

**Conclusions:** IL-28B rs12979860 CC, TNFRSF1B/ IL-10/ IL-4 non-TTC haplotype, low baseline HCV RNA load and HCV genotypes 2 and 3 may help to predict successful outcome to PEG-IFN/ribavirin therapy in Spanish population.

#### KEYWORDS

Hepatitis C; Pharmacogenetics; Sustained viral response; TNFRSF1B

Farm Hosp. 2015;39(1):29-43

## Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major global health problem affecting approximately 170 million people worldwide<sup>1</sup>. The prevalence varies notably from nearly 0.1%-1% in Europe until the 5% in Asia and Africa<sup>2,3</sup>. More than 20 % of these patients will progress to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation or death<sup>4</sup>. Therefore, all patients are candidates for antiviral therapy. Dual PEGylated interferon  $\alpha$  (PEG-IFN) ribavirin therapy has been the main HCV treatment of the last decade. However, the percentage of patients achieving a sustained virologic response (SVR), defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after completion of treatment, is below target especially for the difficult to treat HCV genotypes 1 and 4 with dual therapy. Recently, a number of direct-acting antiviral agents (DAAs) have been developed for use with PEG-IFN/ribavirin as triple or IFN-free therapies. The first DAAs generation boceprevir and telaprevir in combination with PEG-IFN/ribavirin increased the SVR rates to 66%-75% in previously untreated HCV1 adults vs. 38% in the PEG-IFN/ribavirin group<sup>5,6</sup>. Although triple therapy has improved SVR rates, these combinations have some drawbacks, including drug-drug interactions, a low efficacy in patients with HCV 2, 3 and 4 genotypes and in those who have not responded to previous dual PEG-IFN/ribavirin therapy. In this respect, second-generation protease inhibitors, such as simeprevir, asunaprevir, and danoprevir, are currently being evaluated or used in combination with PEG-IFN/ribavirin in an effort to overcome the limited efficacy of the first-generation protease inhibitors<sup>7,9</sup>. In addition, new inhibitors of the NS5A/NS5B HCV polymerase ledipasvir and sofosbuvir are currently available as part of PEG-IFN/ribavirin triple therapy as well as in IFN-free dual therapy<sup>10</sup>.

Understanding the host and viral factors associated with viral clearance is necessary for individualizing therapy to maximize SVR rates, prevent progression to liver disease, and increase the overall benefits of therapy with respect to its prohibitive costs.

/ IL-10 / IL-4 no-TTC junto con la menor edad, menor carga de ARN-VHC basal, valores elevados de colesterol LDL en suero basal, genotipos VHC2 y 3 y bajo grado de fibrosis basal (0-2) se asociaron con una RVS en el análisis univariante. Los predictores independientes de RVS en el análisis multivariante fueron el genotipo IL-28B rs12979860 CC, el haplotipo TNFRSF1B / IL-10 / IL-4 no-TTC junto con los bajos niveles basales de VHC-ARN y los genotipos virales VHC2 y 3.

**Conclusiones:** El genotipo IL-28B rs12979860 CC, el haplotipo TNFRSF1B / IL-10 / IL-4 haplotipos no-TTC, la carga viral basal baja y los genotipos del VHC2 y 3 pueden ayudar a predecir una buena respuesta a la terapia con IFN-PEG y ribavirina en población española.

#### PALABRAS CLAVE

Hepatitis C; Farmacogenética; Respuesta viral sostenida; TNFRSF1B

Farm Hosp. 2015;39(1):29-43

The SVR rate varies drastically among different races and ethnicities, with patients of African ancestry having much lower response rates as compared with Caucasians and Asians, supporting genetic predisposition to response<sup>11</sup>. Both host and viral factors have been previously reported to be associated with SVR. Predictors of SVR include HCV genotypes 2 and 3, lower baseline serum HCV RNA level, younger age, female sex, lower hepatic fibrosis stage, lack of insulin resistance, and lower body mass index<sup>12</sup>. Host genetics is increasingly recognized as important modulator of the therapy success. Genome-wide association studies have shown that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in or near the interleukin-28B (IL-28B) gene are significantly associated with the treatment outcome for HCV-1<sup>13</sup>. Therefore, the assessment of the host IL28B genotype is increasingly used among HCV genotype-1 patients to inform clinical prediction of treatment outcome<sup>14</sup>. More specifically, the rs12979860 and rs8099917 SNPs were the two most examined: they were found in linkage disequilibrium each other, and to be similarly informative as host predictors of sustained viral clearance. In a recent meta-analysis of results from nine studies regarding the correlation of IL28B genotype with PEG-IFN/ribavirin SVR in 3110 Caucasian HCV-1 patients, the favourable IL28B genotype CC was present in 41% of individuals, and 67% of them achieved SVR compared to 37% of those with the unfavourable genotypes<sup>15</sup>. Other pharmacogenetic studies have been performed in different populations, showing a broad number of SNPs located in different genes of the host immune response, inflammatory, fibrosis and virus response pathways to be associated with the SVR to PEG-IFN/ribavirin dual therapy<sup>16</sup>. Although genetic markers are used as predictors of PEG-IFN/ribavirin in clinics, these only explain the 60-70% of SVR in Caucasian population. Given the recent introduction of multiple new DAAs, HCV treatment options have increased in parallel to its elevated costs, making difficult the optimal treatment decision. Pharmacogenetic studies of specific

populations together with the analysis of different clinical variables may be of potential value to appropriately select candidates for dual PEG-IFN/ribavirin therapy in the era of new DAAs.

The present study was designed to analyze the predictive value of different SNPs located at different host immune, inflammatory and liver fibrotic genes in a representative multicenter Spanish cohort of responders and non-responder HCV patients treated with PEG-IFN/ribavirin therapy.

## Methods

### Study Design and Population

This is an observational prospective multicentre pharmacogenetic cohort study conducted in 12 different hospitals of 12 different Spanish regions (Valencia, Alicante, Cartagena, A Coruña, Córdoba, Navarra, Salamanca, Lleida, Barcelona, Madrid, Tenerife, Las palmas de Gran Canaria) considered as a representative national population. Each hospital recruited 10 VHC patients who reached SVR and 10 VHC patients who showed no response to double PEG-IFN/ribavirin therapy reaching a total of 240 patients. The follow up study period was between February 2010 and June 2013, and included 24 weeks of follow up after the end of PEG-IFN/ribavirin therapy. Inclusion criteria were: 1) older than 18 years, 2) HCV 1-4 positive diagnosis, 3) PEG-IFN/ribavirin dual therapy, 3) clinical data available for liver enzymes, lipid profile, drug adherence, and VHC viral load at baseline, and every 12 weeks until the end of follow up, 5) stored whole blood samples for genetic determinations. Exclusion criteria were: 1) Patients who interrupted treatment because of adverse events or who voluntarily dropped out, 2) patients who infected with hepatitis B virus or human immunodeficiency virus were excluded, 3) loss of more than 20% of clinical data referred in inclusion criteria, 4) loss of more than 20% of genotyping data.

All HCV infected patients enrolled in this investigation agreed to donate a blood sample for genotyping, after having signed an informed consent. This study was approved by the Ethical Committee of the General University Hospital (Valencia), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (Galicia), Reina Sofía Hospital (Córdoba), General Hospital (Alicante), University Clinical Hospital (Salamanca), University Clinic (Navarra), General University Hospital of Santa Lucía (Cartagena), Gregorio Marañón Hospital (Madrid), University Hospital of Bellvitge (Catalunya), University Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), University Hospital Complejo INSULAR Materno-Infantil (Las Palmas de Gran Canaria) and University Hospital Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife), and conducted according to provisions of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines.

### Treatment regimens and definition of response

PEG-IFN alfa-2a or alfa-2b was administered at doses of 180 $\mu$ g or 1.5 $\mu$ g/kg once per week, respectively, in combination with weight-adjusted ribavirin (1000 mg/day for <75 kg and 1200 mg/day for  $\geq$ 75 kg). The scheduled treatment duration was 24 weeks for HCV2 and HCV3 genotype patients and 48 weeks for HCV1 genotype patients. SVR was defined as undetectable plasma HCV RNA 24 weeks after the completion of therapy. A decline

of plasma HCV RNA of less than 2 log<sub>10</sub> at week 12 or lack of undetectable HCV RNA at treatment week 24 after having presented an at least 2 log<sub>10</sub> decline but without reaching undetectability was considered as non-response.

### Selection and genotyping of single-nucleotide polymorphisms and HCV RNA quantification

Genomic DNA was isolated from whole blood samples using the QIAamp DNA Blood Maxi Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany). Selected SNPs included SNPs belonging to genes involved in the immune host response, inflammatory pathways, liver function and fibrosis and inflammatory cell signaling previously associated with SVR or with liver inflammation/ fibrosis in HCV-infected patients (see supplementary table 1)<sup>16,17</sup>.

All SNPs were genotyped using allelic discrimination technique by means of real time PCR analysis in a 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA) using TaqMan® GTXpress™ Master Mix (Applied Biosystems) and 5'exonuclease TaqMan genotyping predesigned assays according to manufacturer's instructions (Applied Biosystems). HCV genotyping was performed using the Inno-LiPA assay (Innogenetics, Zwijndrecht, Belgium). Serum HCV RNA was quantified by reverse transcription-PCR, using the Cobas Amplicor HCV Monitor Test, v 2.0 (Roche, Basel, Switzerland).

### Data analysis

A descriptive analysis of the baseline variables was conducted. Before statistical analysis, normality distribution and homogeneity of the variables were tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range), depending on its distribution, and discrete variables were expressed as percentage. Haploview V4.1 Software (<https://www.broad.harvard.edu/haploview/haploview>) was used to calculate the Hardy-Weinberg equilibrium for all SNPs using the  $\chi^2$  goodness-of-fit test. Those gene SNPs with a minor frequency allele less than 5% or a *P*-value of the Hardy-Weinberg equilibrium below 0.001 were excluded from the analysis.

Those SNPs that were associated with SVR showing a *P*-value less than 0.05 were selected for further analysis. The linkage disequilibrium values between the genetic

**Supplementary Table 1:** *Single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected for genotyping*

Name/ Gene	Function	SNPs (rs)	ObsHET	PredHET	HWpval	MAF	Alleles	Excluded genotyping
CYP3A5*3	Liver inflammation	rs776746	0.113	0.116	1.0	0.062	C:T	
MDR1	Liver inflammation	rs1045642	0.483	0.482	1.0	0.404	G:A	
UGT1A9:-2152	Liver inflammation	rs17868320	0.177	0.162	0.3643	0.089	C:T	
UGT1A9:-275	Liver inflammation	rs6714486	0.177	0.272	1.61E-05	0.163	T:A	*HW P-value < 0.001
UGT1A9*3	Liver inflammation	rs72551330	0.034	0.034	1.0	0.017	T:C	#MAF <0.05
UGT1A8*3	Liver inflammation	rs17863762	0.054	0.053	1.0	0.027	G:A	#MAF <0.05
UGT2B7*2	Liver inflammation	rs7439366	0.512	0.494	0.7165	0.443	C:T	
GNB3	Liver inflammation	rs5443	0.517	0.47	0.2067	0.377	C:T	
PXR	Liver inflammation	rs3814055	0.438	0.462	0.5405	0.362	C:T	
IL-28B	Response/ Liver inflammation	rs12979860	0.478	0.467	0.8919	0.372	C:T	
IL-28B	Response/ Liver inflammation	rs7248668	0.305	0.395	0.0025	0.271	C:T	
IL-28B	Response/ Liver inflammation	rs8105790	0.305	0.376	0.0133	0.251	T:C	
IL-28B	Response/ Liver inflammation	rs8099917	0.31	0.374	0.0262	0.249	T:G	
ITPA	Ribavirin toxicity	rs1127354	0.089	0.103	0.2078	0.054	C:A	
HIF-1	Liver fibrosis	rs11549465	0.187	0.193	0.8438	0.108	C:T	
VEGR-2	Liver fibrosis	rs1870377	0.365	0.39	0.4183	0.266	T:A	
FGF2	Liver fibrosis	rs2922979	0.438	0.437	1.0	0.323	C:G	
IL-6R	Response/ Liver fibrosis/ inflammation	rs2228145	0.507	0.486	0.6545	0.416	A:C	
IL-6	Response/ Liver fibrosis/ inflammation	rs1800796	0.148	0.145	1.0	0.079	G:C	
MTHFR	Liver inflammation	rs1801133	0.443	0.483	0.2839	0.409	C:T	
MTHFR	Liver inflammation	rs1801131	0.365	0.408	0.1671	0.286	A:C	
SLCO1B1	Liver inflammation	rs11045879	0.261	0.262	1.0	0.155	T:C	
SLCO1B1	Liver inflammation	rs4149081	0.261	0.369	1.0E-4	0.244	G:A	*HW P-value < 0.001
TNF $\alpha$	Response/ Liver inflammation	rs1799724	0.143	0.141	1.0	0.076	C:T	
TNF $\alpha$	Response/ Liver inflammation	rs1800629	0.261	0.234	0.1721	0.135	G:A	
TNF $\alpha$	Response/ Liver inflammation	rs361525	0.192	0.182	0.7424	0.101	G:A	

**Supplementary Table 1 (cont.).** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected for genotyping

Name/ Gene	Function	SNPs (rs)	ObsHET	PredHET	HWpval	MAF	Alleles	Excluded genotyping
IL-10	Response/ Liver inflammation	rs1800896	0.626	0.5	0.057	0.495	C:T	
IL-4	Response/ Liver inflammation	rs2070874	0.291	0.307	0.5459	0.19	C:T	
TNFRSF1B	Liver inflammation/ fibrosis	rs1061622	0.399	0.358	0.1597	0.234	T:G	
FCGR3A	Immunity	rs396991	0.453	0.449	1.0	0.34	A:C	
FCGR2A	Immunity	rs1801274	0.517	0.5	0.7423	0.485	A:G	
STAT4	Inflammatory signalling	rs7574865	0.365	0.4	0.2678	0.276	G:T	
PTPN22	Inflammatory signalling	rs2476601	0.084	0.08	1.0	0.052	G:A	

\*SNPs with Hardy-Weinberg-Equilibrium (HW) P-value <0.001; \*\*SNPs with minor allele frequency (MAF) <0.05; ObsHET: Observed heterozygosity; PredHET: Predicted heterozygosity.

markers studied (measured in Lewontin's standardized disequilibrium coefficient  $D'$ ), haplotype frequencies and haplotype-based association analyses were calculated using Haploview V4.1. Student's T test or Mann-Whitney U test was used to compare normally distributed continuous variables with every type of virological response (SVR and non-SVR). Comparisons of qualitative variables, including genotype, allele frequencies, clinical, analytical and therapy variables, with the different types of virological response were analyzed by the  $\chi^2$  test. Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI 95%) were calculated using Woolf approximation. A multivariate logistic regression analysis, including as covariables age, HCV genotype as well as those factors that were associated with SVR with a  $P$ -value less than 0.05 in the univariate analysis, was conducted. Descriptive analyses were carried out using the SPSS statistical software package release 20.0 (IBM Corporation, Somers, New York, USA).

## Results

### Patients

A total of 240 patients fulfilled the inclusion criteria for this study. Of these, 36 (15%) individuals were excluded because the loss of more than 20% of clinical data (18 patients), loss of more than 20% of genotyping data (7 patients) or due to the blood coagulation of sample (11 patients). Finally, 204 patients were included in the final analysis. After the end of follow-up, 98 (48 %) showed a SVR and 106 (52 %) showed a non-SVR to dual PEG-IFN/ribavirin therapy. Clinical characteristic of patients with SVR and non-SVR are showed in table 1. The cohort of patients with SVR showed significant lower age (46.59 (44.7-48.4) vs. 52.08 (50.2-53.8) years old;  $P < 0.05$ ),

lower basal HCV RNA load ( $5.76 \pm 0.09$  vs.  $6.14 \pm 0.08$  log IU/mL;  $P < 0.05$ ) and higher basal serum LDL cholesterol values ( $114.1 \pm 38.7$  vs.  $95.3 \pm 34.2$  mg/dL;  $P < 0.05$ ) compared with non-SVR patients. Furthermore the VHC genotypes 2 and 3 (OR (95% CI): 4.86 (2.14-10.24)  $P = 3.25e-06$ ) and basal low grade fibrosis 0-2 (OR (95% CI): 3.59 (0.82-6.74)  $P = 0.0051$ ) were associated with a SVR (table 1). No other differences were found between clinical characteristics of patients with SVR and non-SVR.

### Single-nucleotide polymorphisms selection and association with SVR to PEG-IFN/ribavirin treatment

A total of 33 SNPs located in 24 different genes related with inflammatory response, immune response, response to virus and liver fibrosis were selected for the primary analysis (supplementary table 1). Of these, 4 SNPs were excluded as a result of either a minor allele frequency below 0.05 (2 SNPs), or a  $P$ -value of the Hardy-Weinberg equilibrium below 0.001 (2 SNPs). Other 29 SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium indicating that no population stratification bias or genotyping error existed.

After distribution analysis of different SNPs between patients with SVR and non-SVR we only observed a significant association with the SVR in the IL-28B gene (rs12979860, rs7248668, rs8105790, rs8099917), TNFRSF1B (rs1061622) and UGT1A9\*3 (rs72551330) as represented in supplementary table 2 and table 2. In the last case, the UGT1A9\*3 rs72551330 was discarded because of the low prevalence of its favorable genotype TC (3.4%).

The prediction power for SVR differed among the five SNPs: the CC homozygous genotype of IL28B rs12979860 SNP was more strongly associated (OR

**Table 1.** Main basal demographic and clinical characteristics of the groups studied

Basal clinical data	SVR (n=98)	Non-SVR (n=106)	$\chi^2$	OR	OR (95%CI)	P value
Age (years)	46.59 (44.7-48.4)	52.08 (50.2-53.8)				<b>0.001</b>
Sex (male vs. female)	67/35	68/40	0.309	1.083	0.82-1.43	0.578
Weight (kg)	75.71 ± 18.5	74.5 ± 13.6				0.736
Genotype 1a/ 1b and 4 vs. 2 and 3. N/N	70/24	99/7	23.04	4.86	2.14-10.24	<b>3.25e-06</b>
Plasma HCV-RNA (log UI/mL)	5.76 ± 0.09	6.14 ± 0.08				<b>0.0003</b>
AST (IU/L)	69.11 ± 53.7	91.4 ± 99.7				0.0662
ALT (IU/L)	107.5 ± 86.7	107.4 ± 89.4				0.8740
GGT (IU/L)	123.2 ± 262.9	136.4 ± 155.5				0.3121
Cholesterol (mg/dl)	175 ± 39.3	169.4 ± 32.3				0.2635
LDL cholesterol (mg/dl)	114.1 ± 38.7	95.3 ± 34.2				<b>0.0031</b>
triglycerides (mg/dl)	114.2 ± 68.01	119.2 ± 69.2				0.6061
Liver fibrosis. F0-F2 vs. F3-F4. N/N	46/16	36/45	14.72	3.59	0.82-6.74	<b>0.0051</b>

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SVR, sustained virological response; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Comparisons of qualitative variables with the different types of virological response were analyzed by the  $\chi^2$  test. Mann-Whitney U test was used to compare normally distributed continuous variables with every type of virological response. Odds ratios and 95% CI per genotype were estimated by applying unconditional logistic regression. The P values less than 0.05 were considered significant. Values are expressed as mean ± SD or mean (interquartile range).

(95% CI): 2.27 (1.57-3.27)  $P=8.75e-08$  for CC vs. CT/TT) than the CC genotype of rs7248668 (OR (95% CI): 1.66 (1.26-2.18)  $P=6.00e-04$  for CC vs. CT/TT), the TT genotype of rs8105790 (OR (95% CI): 1.69 (1.27-2.17)  $P=7.00e-04$  for TT vs. TC/CC), the TT genotype of rs8099917 (OR (95% CI): 1.61 (1.23-2.09)  $P=0.0016$  for TT vs. TG/GG) or the TNFRSF1B GG genotype of rs1061622 (OR (95% CI): 1.78 (1.27-2.51)  $P=7.00e-04$  for GG vs. TG/TT) as show table 2.

HCV active infection is accompanied by chronic liver inflammation which may be monitored by simple hepatic enzyme serum analysis. In this work, both cohorts of responders and non-responder patients showed similar elevated aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) hepatic enzymes (table 1). Host genetic SNPs located in IL28B (rs12979860) and in GNB3 (rs5443) were associated with AST and ALT normalization on week 12 of treatment independently of the final response to treatment (table 3) suggesting a positive influence on the hepatic anti-inflammatory role of the PEG-IFN/ribavirin treatment.

#### Haplotype analysis among the responders and non-responders HCV patients

After analysing the linkage disequilibrium among the polymorphisms studied, only a moderate association of

IL28B rs12979860 with an IL28B rs7248668, rs8105790 and IL28B rs8099917 ( $D' < 0.8$ ) and strong association of IL28B rs7248668, rs8105790 and IL28B rs8099917 ( $D' < 0.8$ ; Figure 1) were found. The reconstructed haplotypes of the IL-28B polymorphisms did not improved the predictive value of rs12979860 (table 4) suggesting an independent predictive value for each IL-28B SNP. Next analysis was designed to detect potential gene-gene interactions between combinations of 2 or 3 different SNPs. Table 5 shows the association of different gene-gene interactions with the SVR to dual PEG-IFN/ribavirin therapy. Different inflammatory and immune response pathways such as the IL-10/IL-4 and IL-10/IL-6R haplotypes as well as interactions with the TNFRSF1B gene with IL-10, IL-4 and TNF $\alpha$  genes were significantly associated with SVR (table 5).

#### Multivariate analysis

According to the univariate analysis, SNPs in IL-28B (rs12979860, rs7248668, rs8105790, rs8099917) and TNFRSF1B (rs1061622) genes, as well as the haplotypes TNFRSF1B/IL-10/TNF $\alpha$  (-308) TTG and TNFRSF1B/IL-10/IL-4 TTC, were entered into a multivariate logistic regression model adjusted for age, HCV genotype, presence of advanced fibrosis, HCV baseline viral load and basal LDL cholesterol values. In the multivariate analysis TNFR-

**Supplementary table 2.** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy patients with and without SVR

Gene/ SNPs	Study cohort n=204 N (%)	SVR n= 98 (48 %) N (%)	Non-SVR n= 106 (52 %) N (%)	$\chi^2$	OR	OR (95%CI)	P
<b>IL-28B</b>							
rs12979860							
CC	78 (38.2)	56 (71.8)	22 (28.2)	26.47	2.27	1.57-3.27	8.75e-08
CT	97 (47.5)	38 (39.2)	59 (60.8)				
TT	29(13.7)	4 (14.3)	25 (85.7)				
rs7248668							
CC	117 (52.0)	69 (59)	48 (41)	13.5	1.66	1.26-2.18	6.00e-04
CT	66 (30.9)	23 (34.8)	43 (65.2)				
TT	21 (9.8)	6 (28.6)	15 (71.4)				
rs8105790							
TT	118 (52.2)	70 (59.3)	48 (40.7)	13.02	1.69	1.27-2.17	7.00e-04
TC	65 (30.7)	22 (33.8)	43 (66.2)				
CC	21 (9.8)	6 (28.5)	15 (71.4)				
rs8099917							
TT	119 (58.3)	70 (58.8)	49 (41.2)	9.92	1.61	1.23-2.09	0.0016
TG	65 (31.4)	21 (32.3)	44 (67.7)				
GG	20 (9.3)	7 (35)	13(65)				
<b>CYP3A5*3</b>							
rs776746 (T6986C)							
CC	178 (87.3)	85 (47.8)	93 (52.2)	0.043	1.094	0.46-2.56	0.83
CT	23 (11.3)	11 (47.8)	12 (52.2)				
TT	1 (0.5)	1 (100)	0				
<b>MDR1</b>							
rs1045642 (C3435T)							
TT	33 (16.2)	13 (39.4)	20 (60.6)	1.34	1.024	0.56-2.14	0.41
CT	98 (48.0)	50 (51)	48 (49)				
CC	73 (35.3)	36 (48.6)	37 (51.4)				
<b>UGT1A9</b>							
rs17868320 (-2152)							
CC	165 (80.4)	78 (47.3)	87 (52.7)	0.014	1.045	0.51-2.13	0.9
CT	39 (18.1)	19 (48.7)	20 (51.3)				
rs6714486 (-275)							
AA	16 (6.4)	7 (43.7)	9 (56.2)	0.273	1.18	0.62-2.26	0.61
TA	40 (18.1)	17 (42.5)	23 (57.5)				
TT	148 (71.1)	71 (47.9)	77 (52.1)				
<b>UGT1A9*3</b>							
rs72551330							
TC	7 (3.4)	6 (85.7)	1 (14.3)	4.017	1.817	1.29-2.54	0.036
TT	196 (96.1)	92 (46.9)	104 (53.1)				

**Supplementary table 2 (cont.).** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy patients with and without SVR

	Study cohort n=204	SVR n= 98 (48 %)	Non-SVR n= 106 (52 %)				
<b>UGT1A8*3</b>							
rs17863762							
GA	15 (5.9)	9 (60)	6 (40)	0.695	0.607	0.18-1.98	0.405
GG	188 (90.7)	86 (45.8)	102 (54.2)				
<b>UGT2B7*2</b>							
rs7439366							
CC	60 (29.4)	26 (43.3)	34 (56.7)	1.334	0.981	0.671-1.86	0.513
CT	105 (51.5)	51 (48.6)	54 (51.4)				
TT	38 (18.6)	21 (55.3)	17 (44.7)				
<b>GNB3</b>							
rs5443 (C825T)							
CC	75 (36.8)	37 (49.3)	38 (50.7)	1.273	1.01	0.751-1.24	0.529
CT	104 (51.0)	52 (50)	52 (50)				
TT	24 (11.8)	9 (37.5)	15 (62.5)				
<b>PXR</b>							
rs3814055 (C-25385T)							
CC	85 (41.7)	46 (54.1)	39 (45.9)	2.271	0.95	0.784-1.28	0.321
CT	89 (43.6)	38 (42.7)	51 (57.3)				
TT	29 (14.2)	14 (48.3)	15 (51.7)				
<b>ITPA</b>							
rs1127354							
AA	3 (1)	1 (33.3)	2 (66.6)	0.588	1.47	0.546-3.96	0.443
CA	18 (8.3)	6 (33.3)	12 (66.6)				
CC	182 (88.7)	88 (48.4)	94 (51.6)				
<b>HIF-1</b>							
rs11549465 (C1772T)							
CC	161 (78.9)	79 (49.1)	82 (50.9)	2.844	1.04	0.742-1.981	0.241
CT	39 (19.1)	19 (48.7)	20 (51.3)				
TT	3 (1.5)	0 (0)	3 (100)				
<b>VEGR-2</b>							
rs1870377 (A-1719T)							
AA	17 (7.8)	4 (23.5)	13 (76.5)	3.764	1.14	0.57-2.14	0.152
TA	74 (35.8)	35 (47.3)	39 (52.7)				
TT	113 (54.9)	58 (51.3)	55 (48.7)				
<b>FGF2</b>							
rs2922979 (C754G)							
CC	92 (45.1)	43 (46.7)	49 (53.3)	0.942	1.13	0.77-2.41	0.418
CG	90 (44.1)	42 (46.7)	48 (53.3)				
GG	21 (10.3)	13 (61.9)	8 (38.1)				



**Supplementary table 2 (cont.).** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy patients with and without SVR

	Study cohort n=204	SVR n= 98 (48 %)	Non-SVR n= 106 (52 %)				
<b>IL-6R</b>							
rs2228145 (A1510C)							
AA	67 (32.8)	30 (44.8)	37 (55.2)	0.851	1.09	0.75-1.98	0.653
AC	103 (50.5)	53 (51.5)	50 (48.5)				
CC	33 (16.2)	15 (45.5)	18 (54.5)				
<b>IL-6</b>							
rs1800796 (C-634G)							
CC	1 (0.5)	1 (100)	0 (0)	1.132	1.05	0.74-2.41	0.568
GC	30 (14.7)	15 (50)	15 (50)				
GG	172 (84.3)	82 (47.7)	90 (52.3)				
<b>MTHFR</b>							
rs1801133 (C667T)							
CC	76 (37.3)	36 (47.4)	40 (52.6)	0.004	1.02	0.575-1.80	0.952
CT	89 (43.6)	41 (46.1)	48 (53.9)				
TT	38 (18.6)	21 (55.3)	17 (44.7)				
rs1801131 (A-1298C)							
AA	107 (52.5)	54 (50.5)	53 (49.5)	0.435	0.83	0.478-1.442	0.509
AC	75 (36.8)	34 (45.3)	41 (54.7)				
CC	21 (10.3)	10 (47.6)	11 (52.4)				
<b>SLCO1B1</b>							
rs11045879 (C/T)							
CC	5 (2.5)	1 (20)	4 (80)	0.072	1.087	0.591-1.99	0.789
TC	53 (26.0)	26 (49.1)	27 (50.9)				
TT	146 (71.6)	71 (48.6)	75 (51.4)				
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>							
rs1799724 (C-857T)							
CC	173 (84.8)	82 (47.4)	91 (52.6)	0.069	1.11	0.511-2.41	0.0792
CT	29 (14.2)	15 (51.7)	14 (48.3)				
TT	1 (0.5)	0 (0)	1 (100)				
rs1800629 (G-308A)							
AA	1 (0.5)	0 (0)	1 (100)	2.731	0.59	0.315-1.016	0.098
GA	53 (26.0)	31 (58.5)	22 (41.5)				
GG	149 (73.0)	66 (44.3)	83 (55.7)				
rs361525 (G-238A)							
GA	39 (19.1)	18 (46.2)	21 (53.8)	0.006	1.027	0.514-2.042	0.939
GG	164 (80.4)	79 (48.2)	85 (51.8)				
<b>IL-10</b>							
rs1800896 (T-1082C)							
CC	37 (18.1)	23 (62.2)	14 (37.8)	3.418	1.047	0.67-1.87	0.181

**Supplementary table 2 (cont.).** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy patients with and without SVR

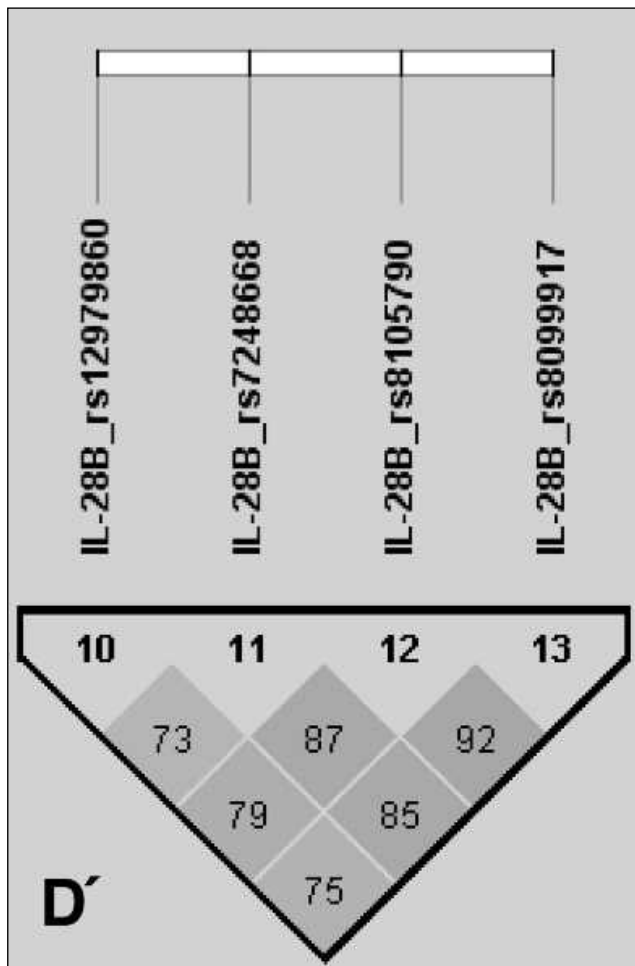
	Study cohort n=204	SVR n= 98 (48 %)	Non-SVR n= 106 (52 %)				
TC	128 (62.7)	67 (52.3)	61 (47.7)				
TT	39 (19.1)	16 (41)	23 (59)				
<b>IL-4</b>							
rs2070874 (C-33T)							
CC	136 (66.7)	60 (44.1)	76 (55.9)	3.303	1.01	0.55-2.01	0.192
CT	59 (28.9)	33 (55.9)	26 (44.1)				
TT	9 (4.4)	5 (55.6)	4 (44.4)				
<b>TNFRSF1B</b>							
rs1061622 (T587G)							
GG	16 (7.8)	12 (75)	4 (25)	4.23	1.78	1.272-2.512	0.038
TG	76 (37.3)	40 (52.6)	36 (47.4)				
TT	112 (54.9)	46 (41.1)	66 (58.9)				
<b>FCGR3A</b>							
rs396991 (A559C)							
AA	88 (39.2)	41 (46.6)	47 (53.4)	2.024	1.93	0.77-4.88	0.155
AC	83 (36.8)	40 (48.2)	43 (51.8)				
CC	31 (11.3)	19 (61.3)	12 (38.7)				
<b>FCGR2A</b>							
rs1801274 (A519G)							
AA	54 (22.1)	29 (53.7)	25 (46.3)	0.228	0.847	0.428-1.676	0.633
AG	104 (46.6)	49 (47.1)	55 (52.9)				
GG	46 (18.1)	23 (40)	23 (50)				
<b>STAT4</b>							
rs7574865 (G/T)							
GG	110 (53.9)	57 (51.8)	53 (48.2)	1.697	0.693	0.398-1.204	0.193
GT	75 (36.8)	31 (41.3)	44 (58.7)				
TT	19 (9.3)	10 (52.6)	9 (47.4)				
<b>PTPN22</b>							
rs2476601 (C1858T)							
CT	17 (8.3)	7 (41.2)	10 (58.8)	0.35	1.354	0.494-3.709	0.554
CC	187 (91.7)	91 (48.7)	96 (51.3)				

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SVR, sustained virological response; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Genotype frequencies were determined by  $\chi^2$  test using  $3 \times 2$  or  $2 \times 2$  tables as appropriate. Odds ratios and 95% CI per genotype were estimated by applying unconditional logistic regression. The P values less than 0.05 were considered significant.

SF1B/ IL-10/ IL-4 non-TTC was independently associated with SVR along with IL28B rs12979860 CC genotype, low baseline HCV RNA load and HCV genotypes 2 and 3 (Table 6). No independent association was detected for IL-(rs7248668, rs8105790, rs8099917) or TNFRSF1B (rs1061622), although the TNFRSF1B/IL-10/TNF $\alpha$  (-308) non-TTG was near to be significant (P=0.054).

## Discussion

Different DAAs have been approved recently for HCV infection. These compounds used in different combinations, including PEG-INF-based triple therapies to INF-free oral bitherapies, have increased SVR rates even above 90%<sup>18</sup>. In this scenario, host genetics might beco-



**Figure 1.** Pairwise linkage disequilibrium ( $D'$ ) pattern of IL28B region.

me appropriate to target patients who could more likely respond to conventional dual therapy with PEG-IFN and ribavirin which represents an efficient tool to individualize therapy.

The present work is a pharmacogenetic study conducted in a representative Spanish population of two cohorts of HCV infected patients who reached SVR and non-SVR to dual PEG-IFN and ribavirin therapy. In addition to well-known loci on the IL-28B gene, the previously unobserved SNPs located in the TNFRSF1B (rs1061622) and in different IL-10/ IL-4/ IL-6R/TNF $\alpha$  haplotypes were shown to have a significant association with the outcome of HCV treatment using PEG-IFN $\alpha$  and ribavirin. After multivariate analysis, the IL-28B rs12979860 CC genotype and TNFRSF1B/ IL-10/ IL-4 non-TTC haplotype were independently associated with SVR along with low baseline HCV RNA load and HCV genotypes 2 and 3 which may help to predict successful outcome in Spanish population.

Many studies over the last three decades have evaluated genetic predictors of HCV treatment response. Although the IL-28B genotype has emerged as the

strongest predictor of treatment response, a recent systematic review found that more than thirty genes have been associated with treatment response to INF-based therapies<sup>16</sup>. In this study we found an independent SVR predictive value for the IL-28B rs12979860 CC genotype but not for the rs7248668, rs8105790 or rs8099917 SNPs mainly because they are in linkage disequilibrium with rs12979860. It has been commented before the importance of the ethnicity to predict SVR. In fact, IL-28B frequency in each different SNP varies depending of the ethnicity which explains different responses to dual PEG-IFN/ribavirin treatment. Thus, for example, the Asian population shows a favorable 77% rs12979860 CC genotype distribution vs. 38% in Caucasian and 15% in African population which reflects the highest SVR of the Asian population<sup>13,19,20</sup>. In addition, the most powerful IL-28B rs8099917 genotype predicts near to 90% of SVR in Asian population<sup>13</sup> while in Caucasian population the best predictor was rs12979860 with a 60-70% of predictive value. Although Spanish population belongs to Caucasian ethnicity, to our knowledge there are no studies with a representative Spanish population from different regions which may add some variation to the current data. In this work we observed a 38.2% of rs12979860 CC genotype distribution in the general population studied, similar to the previously described in Caucasian population. Patients with SVR showed a 71.8% of rs12979860 CC genotype vs. 28.2% of non-responders, slightly lower than in general Caucasian population of the original studies<sup>13</sup>. Furthermore, the rs8099917 favorable TT genotype was the worst predictive IL-28B SNP. In terms of clinical use, the haplotype analysis revealed that combining all IL-28B SNPs results did not improve the strength of the association between the IL-28B genotype and SVR as compared with the results using rs12979860 genotype alone as recently was observed in other populations<sup>21</sup>. Cytokines and chemokines which are secreted by immune cells contribute to viral control, or liver damage. Examples are INF $\alpha/\beta$ , INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-4 and transforming growth factor beta (TGF $\beta$ ) between others<sup>22</sup>. They are able to render uninfected cells resistant to infection and cure the infected ones from the virus by stopping viral replication. In fact, PEG-INF-based therapy mimics the effect of host defense against HCV, increasing the expression of interferon stimulated genes (ISG) to kill HCV. In this regard, recent works have shown an association of different SNPs on TNF $\alpha$  (rs1800629), TGF $\beta$  (rs1800469), IL-6 (rs1800797), IL-10 (rs1800896) and IL-4 (rs2070874) with SVR to PEG-INF ribavirin therapy<sup>16,23</sup> which highlight the importance of an optimal host genetic anti-viral response for success of dual therapy.

TNF- $\alpha$  can bind to two different receptors: TNFRSF1A (tumour necrosis factor receptor superfamily 1A) and TNFRSF1B (tumour necrosis factor receptor superfamily 1B); which activates NF- $\kappa$ B and triggers several inflammatory

**Table 2.** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy patients with and without SVR

Gene/ SNPs	Study cohort	SVR	Non-SVR	$\chi^2$	OR	OR (95%CI)	P
	n=204	n= 98 (48 %)	n= 106 (52 %)				
	N (%)	N (%)	N (%)				
<b>IL-28B</b>							
rs12979860							
CC	78 (38.2)	56 (71.8)	22 (28.2)	26.47	2.27	1.57-3.27	8.75e-08
CT	97 (47.5)	38 (39.2)	59 (60.8)				
TT	29(13.7)	4 (14.3)	25 (85.7)				
<i>Allele of -response</i>							
T	(37.2)	(23.5)	(50)	30.55	4.75	2.57-8.76	3.25e-08
rs7248668							
CC	117 (52.0)	69 (59)	48 (41)	13.5	1.66	1.26-2.18	6.00e-04
CT	66 (30.9)	23 (34.8)	43 (65.2)				
TT	21 (9.8)	6 (28.6)	15 (71.4)				
<i>Allele of -response</i>							
T	(27.1)	(18.4)	35.2	14.61	3.04	1.66-5.54	1.00e-04
rs8105790							
TT	118 (52.2)	70 (59.3)	48 (40.7)	13.02	1.69	1.27-2.17	7.00e-04
TC	65 (30.7)	22 (33.8)	43 (66.2)				
CC	21 (9.8)	6 (28.5)	15 (71.4)				
<i>Allele of -response</i>							
C	(25.1)	(16.8)	(32.9)	13.83	3.04	1.68-5.49	2.00e-04
rs8099917							
TT	119 (58.3)	70 (58.8)	49 (41.2)	9.92	1.61	1.23-2.09	0.0016
TG	65 (31.4)	21 (32.3)	44 (67.7)				
GG	20 (9.3)	7 (35)	13(65)				
<i>Allele of -response</i>							
G	(24.9)	(17.9)	(31.4)	12.32	2.81	1.56-5.03	0.0016
<b>TNFRSF1B</b>							
rs1061622 (T587G)							
GG	16 (7.8)	12 (75)	4 (25)	4.23	1.78	1.27-2.51	0.038
TG	76 (37.3)	40 (52.6)	36 (47.4)				
TT	112 (54.9)	46 (41.1)	66 (58.9)				
<i>Allele of -response</i>							
T	(23.4)	(68.4)	(82.1)	4.22	1.85	1.31-2.42	0.041

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SVR, sustained virological response; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Genotype frequencies were determined by  $\chi^2$  test using  $3 \times 2$  or  $2 \times 2$  tables as appropriate. Odds ratios and 95% CI per genotype were estimated by applying unconditional logistic regression. The P values less than 0.05 were considered significant.

**Table 3.** Genotype frequencies of single nucleotide polymorphisms in HCV infected PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin treated patients who normalized serum hepatic enzyme values after 12 weeks of treatment.

Gene/ SNPs	AST < 35mg/dL N (%)	AST $\geq$ 35mg/dL N (%)	$\chi^2$	OR	OR (95%CI)	P
GNB3						
rs5443 (C825T)						
CC	51 (70.8)	21 (29.2)	6.34	2.14	1.24-3.54	0.042
CT	75 (78.1)	21 (21.9)				
TT	12 (52.2)	11 (47.8)				
IL-28B						
rs12979860						
CC	61 (81.3)	14 (18.7)	13.56	2.72	1.13-4.56	0.001
CT	65 (73)	24 (27)				
TT	12 (44.4)	15 (55.6)				
Gene/ SNPs	ALT < 45mg/dL N (%)	ALT $\geq$ 45mg/dL N (%)	$\chi^2$	OR	OR (95%CI)	P
GNB3						
rs5443 (C825T)						
CC	55 (69.6)	24 (30.4)	5.87	1.84	1.02-2.52	0.041
CT	63 (72.4)	24 (27.6)				
TT	14 (53.8)	12 (46.2)				
IL-28B						
rs12979860						
CC	63 (84)	12 (16)	13.25	2.91	1.41-6.04	0.001
CT	63 (70)	27 (30)				
TT	13 (48.1)	14 (51.9)				

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; SVR, sustained virological response; OR, odds ratio; CI, confidence interval; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine aminotransferase. Genotype frequencies were determined by  $\chi^2$  test using  $3 \times 2$  or  $2 \times 2$  tables as appropriate. Odds ratios and 95% CI per genotype were estimated by applying unconditional logistic regression. The P values less than 0.05 were considered significant.

**Table 4.** IL28B haplotype frequencies constructed with SNPs in HCV-infected groups (rs12979860, rs7248668, rs8105790, rs8099917)

Haplotype	Frequency	SVR (n=98)	Non-SVR (n=106)	$\chi^2$	P value
CCTT	57	71 (139.2:56.8)	43.9 (92.2:117.8)	30.37	3.57e-08
TTCG	19.2	12.9 (25.2:170.8)	25.1 (52.7:157.3)	9.747	0.0018
TCTT	12.6	8.6 (16.8:179.2)	16.3 (34.3:175.7)	5.537	0.0186
CTCG	2.7	2.9 (5.7:190.3)	2.4 (5.1:204.9)	0.088	0.7669
TTTT	2.3	1 (1.9:194.1)	3.6 (7.5:202.5)	2.978	0.0844
TCCG	1.5	1 (2:194)	2 (4.2:205.8)	0.596	0.4402
CTTT	1.5	1.6 (3.1:192.9)	1.4 (3:207)	0.014	0.9062

Abbreviations: SVR, sustained virological response. The P-values were calculated from chi-squared ( $\chi^2$ ) test.

**Table 5.** Haplotype frequencies constructed with SNPs in HCV-infected groups (IL-10 rs1800896 (T/C); IL-4 rs2070874 (C/T); IL-6R rs2228145 (A/C); TNFRSF1B rs1061622 (T/G); TNF $\alpha$  rs1800629 (G-308A))

SNPs	Haplotype	Frequency	SVR (n=98)	Non-SVR (n=106)	$\chi^2$	P
IL-10 (T/C)/ IL-4 (C/T)	TC	43.4	38 (121.5:74.5)	48 (108.2:101.8)	4.515	0.0335
IL-10 (T/C)/ IL-6R (A/C)	TA	29.3	24 (148.9:47.1)	34.3 (137.9:72.1)	5.192	0.0227
TNFRSF1B (T/G)/ IL-10 (T/C)	TT	36.6	30.5 (136.2:59.8)	42.3 (121.2:88.8)	6.064	0.0138
TNFRSF1B (T/G)/ TNF $\alpha$ (G-308A)	TG	67.6	62.4 (122.4:73.6)	72.4 (152.1:57.9)	4.61	0.0317
TNFRSF1B (T/G) / IL-10 (T/C) / TNF $\alpha$ (G-308A)	TTG	30.4	24 (148.9:47.1)	36.3 (133.7:76.3)	7.248	0.0071
TNFRSF1B (T/G)/ IL-10 (T/C)/ IL-4 (C/T)	TTC	32.5	25.9 (145.1:50.9)	38.6 (129:81)	7.361	0.0067

Abbreviations: SVR, sustained virological response. The P-values were calculated from chi-squared ( $\chi^2$ ) test.

**Table 6.** Independent predictors of SVR in patients who completed the treatment regimen with PEG-IFN $\alpha$  and ribavirin

Parameter	OR (95% CI)	P value
Age.years ( $\leq 48$ vs. $> 48$ )	1.1 (0.87-1.3)	0.09
HCV genotype (2. 3 vs. 1a. 1b. 4)	3.61 (1.98-7.25)	0.0002
Fibrosis (F0-F2 vs. F3-F4)	2.61 (0.97-8.54)	0.145
Baseline HCV-RNA (log UI/mL; $\leq 5.79$ vs. $> 5.79$ )	3.54 (2.1-10.41)	0.014
LDL cholesterol (mg/dL; $\geq 110$ vs. $< 110$ )	2.04 (1.41-7.98)	0.071
IL-28B rs12979860 (CC vs. CT/ TT)	2.11 (1.1-5.48)	0.004
TNFRSF1B rs1061622 (GG vs. TG/ TT)	1.55 (0.84-9.47)	0.157
TNFRSF1B/ IL-10 / TNF $\alpha$ (-308); Non-TTG vs. TTG	1.98 (0.9-6.51)	0.054
TNFRSF1B/ IL-10/ IL-4; Non-TTC vs. TTC	2.01 (1.1-5.87)	0.047

Abbreviations: SVR, sustained virological response; OR, odds ratio; CI, confidence interval; pegIFN $\alpha$ : pegylated interferon alpha. OR of having a SVR to PEG-IFN $\alpha$ -ribavirin therapy were calculated. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

pathways with anti-viral properties<sup>24,25</sup>. Rs1061622 is located in the exon 6 of TNFRSF1B, and the change of T to G causes a functional amino acid substitution at codon 196 from methionine (Met) to arginine (Arg) in the translated protein TNF receptor 2 (TNFR2). This variant G is supposed to produce a change of biological function of the TNFR2 protein affecting TNF- $\alpha$  binding and NF- $\kappa$ B activation which consequently modifies INF I and III production<sup>25</sup>. Interestingly, in some drug sensitivity studies, rs1061622 was found to be associated with a favorable prognosis of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy<sup>26</sup> and with a beneficial response to infliximab in Crohn's disease<sup>27</sup>. In this work, it was observed for the first time an association of the TNFRSF1B rs1061622 G allele with a SVR. In the same way, different haplotypes combining IL-10, IL-6R, TNF $\alpha$  and IL-4 cytokines increased the predictive value of TNFRSF1B rs1061622, indicating that anti-viral inflammatory response is a complex molecular process which encompasses a broad number of inflammatory cells and molecular pathways. In fact, TNFRSF1B/ IL-10/ IL-4 non-TTC

haplotype reached significant association with SVR in the multivariate analysis.

As part of the different inflammatory pathways involved in HCV liver inflammation, GNB3 rs5443 CC genotype, which encodes a splice variant of the  $\beta$ 3 subunit of heterotrimeric G proteins, has been associated with an inactivation of GNB3, thus reducing the activation of broad number of inflammatory receptors coupled to GNB3. This fact, may explain rapid normalization of AST and ALT hepatic enzymes in GNB3 CC carriers observed in this work, although no association with SVR was observed.

However, as we commented before, host genetics cannot explain the 100% of SVR. There are other clinical and viral factors that influence the response to PEG-IFN/ ribavirin treatment. In this work we observed an association of lower age, lower basal HCV-RNA load, HCV2 and HCV3 genotypes, lower fibrosis stage F0-F2, and elevated LDL cholesterol with a SVR, which confirm previous reports<sup>28,29</sup>. However, the multivariate analysis independently associated lower basal HCV-RNA load, HCV 2 and

3 genotypes as predictors of SVR, probably because the study sample did not reach enough size.

In summary, we found genetic, viral and clinical parameters associated with SVR, particularly IL-28B rs12979860 CC, TNFRSF1B/IL-10/IL-4 non-TTC haplotype, low baseline HCV RNA load and HCV genotypes 2 and 3 which may help to predict successful outcome to PEG-IFN/ribavirin therapy in Spanish population. Further analysis would be required to confirm these associations with triple therapy including new DAAs.

## Bibliography

- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144:705-14.
- Desenclos JC. The challenge of hepatitis C surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2003; 8:99-100.
- McHutchison JG, Bacon BR. Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. *Am J Manag Care* 2005; 11:S286-95; quiz S307-11.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.
- Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
- Everson G, Cooper C, Hezode C, Shiffman ML, Yoshida E, Beltran-Jaramillo T, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4. *Liver Int* 2014.
- Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013; 58:1918-29.
- Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013; 145:790-800 e3.
- Dhingra A, Kapoor S, Alqahtani SA. Recent advances in the treatment of hepatitis C. *Discov Med* 2014; 18:203-8.
- Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004; 350:2265-71.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335-74.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399-401.
- Andriulli A, Di Marco V, Margaglione M, Ippolito AM, Fattovich G, Smedile A, et al. Identification of naive HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin. *J Hepatol* 2014; 60:16-21.
- Rangnekar AS, Fontana RJ. Meta-analysis: IL-28B genotype and sustained viral clearance in HCV genotype 1 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:104-14.
- Schlecker C, Ultsch A, Geisslinger G, Lotsch J. The pharmacogenetic background of hepatitis C treatment. *Mutat Res* 2012.
- Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MT, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95:141-6.
- Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013; 19:837-49.
- Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2012; 47:596-605.
- Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139:120-9 e18.
- Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012; 143:608-18 e1-5.
- Hiroishi K, Eguchi J, Ishii S, Hiraide A, Sakaki M, Doi H, et al. Immune response of cytotoxic T lymphocytes and possibility of vaccine development for hepatitis C virus infection. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:263810.
- Shalaby SM, Radwan MI, Abdelazim S, Nafee AM. Interleukin-4 polymorphisms and response to combination therapy in Egyptian chronic hepatitis C patients. *Cell Immunol* 2012; 276:110-3.
- Chinnaswamy S, Chatterjee S, Boopathi R, Mukherjee S, Bhattacharjee S, Kundu TK. A single nucleotide polymorphism associated with hepatitis C virus infections located in the distal region of the IL28B promoter influences NF-kappaB-mediated gene transcription. *PLoS One* 2013; 8:e75495.
- Qashqari H, Al-Mars A, Chaudhary A, Abuzenadah A, Damanhour G, Alqahtani M, et al. Understanding the molecular mechanism(s) of hepatitis C virus (HCV) induced interferon resistance. *Infect Genet Evol* 2013; 19:113-9.
- Guan X, Liao Z, Ma H, Qian J, Liu Z, Yuan X, et al. TNFRSF1B +676 T>G polymorphism predicts survival of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11:447.
- Steenholdt C, Enevold C, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K. Genetic polymorphisms of tumour necrosis factor receptor superfamily 1b and fas ligand are associated with clinical efficacy and/or acute severe infusion reactions to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:650-9.
- Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, et al. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype. *Hepatol Res* 2014.
- Niederrau C, Huppe D, Zehnter E, Moller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1339-47.



## COMUNICACIÓN BREVE

# Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica

Rosa María Damas Fuentes<sup>1</sup>, Moisés Pérez León<sup>1</sup>, Marta Piñero González<sup>1</sup>, Nayra Sangil Monroy<sup>1</sup>, Rafael Molero Gómez<sup>1</sup> y Pablo Domínguez Lantigua<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>2</sup>Farmacéutico comunitario, Las Palmas de Gran Canaria. España.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el contenido en látex de los medicamentos en la guía farmacoterapéutica y establecer alternativas en un hospital de tercer nivel.

**Método:** Se seleccionaron los medicamentos susceptibles de contener látex en su material de acondicionamiento, se solicitó al laboratorio fabricante información y se buscaron posibles alternativas incluidas en guía farmacoterapéutica.

**Resultados:** De las 618 especialidades seleccionadas se obtuvo información escrita del laboratorio para 605 (97.9%) y en ficha técnica para 8. De las 57 (9,2%) especialidades con riesgo en pacientes con alergia al látex se encontró una alternativa en guía para el 43,9%.

**Conclusiones:** Conocer las especialidades con látex aumenta la seguridad en la prescripción, mientras que la disponibilidad de una tabla de equivalencias terapéuticas facilita la validación. Los datos publicados vienen a actualizar la información del contenido en látex de los medicamentos para pacientes y personal sanitario, generalmente escasa y variable.

### PALABRAS CLAVE

Alergia latex; Latex; Alternativas terapéuticas; Free-latex

Farm Hosp. 2015;39(1):44-58

## Introducción

El látex natural es obtenido de la savia del árbol *Hevea Brasiliensis* y es ampliamente utilizado por sus características de flexibilidad, duración y resistencia que, unido a su reducido precio, la hace que forme parte de múltiples productos de uso doméstico y sanitario. En el látex natural se han identificado 16 de sus 200 polipéptidos como alérgenos<sup>1</sup>. El procesado industrial al que se somete el

### Drugs having latex and therapeutic alternatives in hospital formulary

#### Abstract

**Objective:** To analyze the latex content of drugs in hospital formulary and establish possible therapeutic alternatives.

**Methods:** All drugs susceptible of having latex were selected and written information was obtained from manufacturers. A therapeutic alternative was found for each of them, if possible.

**Results:** Written information from manufacturer was obtained for 605 (97.9%) and from label information for 8 of 632 selected drugs. For 43.9% of not safe drugs (total 57) on patients with latex allergy, a therapeutic alternative was found in hospital formulary.

**Conclusions:** Knowing drugs having latex improve the prescription security, while the therapeutic alternatives chart eases the validation. The published data updates the scarce and variable information for patients and healthcare professionals.

### KEYWORDS

Latex allergy; Latex; Therapeutic alternatives; Latex-free

Farm Hosp. 2015;39(1):44-58

concentrado líquido de látex consigue la desnaturalización parcial de las proteínas antigénicas, reduciendo pero no eliminando su capacidad anafiláctica. Durante este proceso el látex se mezcla con unos 200 compuestos químicos diferentes<sup>2</sup> de los que pueden quedar trazas en el producto final.

La hipersensibilidad al látex más común es de tipo I, está mediada por IgE frente a las proteínas antigénicas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosadamasfuentes@gmail.com (Rosa María Damas Fuentes).



del látex y se puede manifestar como rinitis, urticaria, asma o incluso shock anafiláctico. Por su parte, las reacciones de hipersensibilidad tipo IV son debidas a las trazas de productos químicos añadidos durante el proceso de fabricación y se manifiestan con los síntomas típicos de una dermatitis de contacto<sup>2</sup>.

Aunque la prevalencia de alergia al látex es baja en la población general, con porcentajes que varían según la fuente entre el 1 y el 10%<sup>1,2</sup>, la presencia de IgE frente a las proteínas del látex se estima en un porcentaje mayor, entre el 5,4 y el 7,6%<sup>3,4</sup>, con un aumento entre los profesionales sanitarios (8,9%)<sup>5</sup>. En general destacan tres grupos con una prevalencia incrementada: pacientes sometidos a repetidas intervenciones quirúrgicas como son los niños con espina bífida o múltiples cirugías (55-59%)<sup>6</sup>, personal sanitario (8-12%)<sup>7</sup> y trabajadores de la industria del látex (18.75-43.75%)<sup>8</sup>. El riesgo de anafilaxia intraoperatoria se estima 500 veces superior en estos tres grupos en comparación con la población general. En una serie francesa entre 2000 y 2005 se identificó como la segunda causa más frecuente (20%) de reacciones de hipersensibilidad durante la anestesia quirúrgica<sup>9</sup> y como la primera causa de recurrencia de anafilaxia (0.9%) en una serie española entre 1998 y 2005<sup>10</sup>.

En el entorno hospitalario frecuentemente la información de contenido en látex de los medicamentos no está a disposición del médico en el momento de la prescripción, ni de la enfermera en el de la administración, lo que hace necesaria una validación especialmente cuidadosa por parte del farmacéutico en los pacientes alérgicos. De ello surge la necesidad de identificar los medicamentos con látex y elaborar una guía de intercambio terapéutico.

## Objetivos

Identificar los medicamentos con potencial riesgo en pacientes con alergia al látex entre los incluidos en la guía farmacoterapéutica (GFT) del hospital y establecer posibles alternativas terapéuticas.

## Método

De todos los medicamentos disponibles en la GFT del hospital entre enero y junio de 2013, se seleccionaron aquellos susceptibles de contener látex en su material de acondicionamiento. Se agruparon por laboratorio farmacéutico fabricante y se solicitó vía telefónica y/o vía email si disponían de un certificado free-látex de todos sus productos. En caso de carecer del mismo se solicitó confirmación de ausencia de látex para cada una de las especialidades. Se consideró válida sólo la información recibida por escrito para su archivo y en caso contrario se obtuvo la información en la ficha técnica.

Se elaboró una hoja de recogida de datos en Microsoft Excel® con los siguientes ítems: código nacional, nombre comercial, forma farmacéutica, principio activo,

presencia/ausencia de látex, localización del contenido en látex e información adicional.

Para los medicamentos considerados como potencialmente peligrosos en pacientes con alergia al látex (presencia confirmada o sin información), se realizó la búsqueda de una posible alternativa entre los medicamentos incluidos en la GFT del Hospital.

## Resultados

Del total de 1908 especialidades incluidas en la GFT se seleccionaron 618 (32.4%) como susceptibles de contener látex en su material de acondicionamiento, resultando todas las formas farmacéuticas parenterales, excepto ampollas, junto a los colirios e inhaladores. Se obtuvo información escrita por parte del fabricante en 605 (97,9%) y en el resto se buscó la información en ficha técnica, quedando 9 especialidades sin información, por lo que se catalogaron con potencial riesgo en pacientes alérgicos.

Globalmente, 561 especialidades (90,8%) resultaron libres de látex (anexo 1) y 57 (9,2%) fueron clasificadas como especialidades con riesgo y a evitar en pacientes alérgicos al látex (tabla 1). De las 57 especialidades, en un 43,9% se encontró una posible alternativa libre de látex en la GFT (tabla 2), mientras que en el 56.1% no se encontró alternativa o no era posible el intercambio.

## Discusión

Las alternativas farmacoterapéuticas presentadas son propuestas y nunca una guía de intercambio automático, pues deberán ser consensuadas con el médico en cada caso al no tratarse siempre de fármacos estrictamente equivalentes. La inclusión de dichas alternativas es una de las principales novedades que aporta este trabajo con respecto a la bibliografía ya publicada por otros Hospitales<sup>11,12,13,14</sup>.

El porcentaje de especialidades del que recibimos información escrita por parte de los laboratorios (97.9 %) es superior a los obtenidos anteriormente por Ventura Cerdá et al (80%) y Jimenez Pulido et al (69%), hecho que puede verse justificado por la ventaja que aporta el uso del correo electrónico para el envío y recepción de información.

En base a los resultados publicados, se puede observar cómo se ha reducido el número de especialidades que contienen látex en su material de acondicionamiento en la última década, pasando del 21% o 35% publicados en 2001<sup>11</sup> y 2002<sup>12</sup> respectivamente, a porcentajes más bajos en la actualidad como el 8.5% en 2012<sup>14</sup> o el 9,2% obtenido en nuestro trabajo en 2013. Esta reducción podría estar relacionada con la inclusión del látex como excipiente de declaración obligatoria en la circular 2/2008 de la Agencia Española del Medicamento<sup>15</sup>, así como con una mayor sensibilización del riesgo de hipersensibilidad al látex por parte de los fabricantes.

## Anexo 1. Especialidades con ausencia de látex confirmada

Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción
656168	Abilify vial 7,5mg/ml c/1x1,3ml	679927	Azitromicina 500mg iv solucion perf. c/1	600291	Ceftazidima normon vial 1g c/50
660458	Abraxane vial 100mg c/1	Extranjero	B.c.n.u. vial 100mg c/1	600634	Ceftazidima vial 2g c/50
FM	Acetazolamida vial 250 mg c/1 (farmacia tallon padial)	767111	Bactroban nasal 2% pomada t/3g	608216	Ceftriaxona fk vial 1g im c/100
625525	Aciclovir vial 250 mg c/50	636878	Barigraf enema 570g c/10	608158	Ceftriaxona fk vial 1gr iv c/100
600767	Aciclovir vial 250 mg c/50 (*)	683044	Benlysta vial 120mg c/1	608208	Ceftriaxona fk vial 2gr iv c/100
656030	Acido valproico 400mg solucion iny. c/1	683043	Benlysta vial 400mg c/1	618769	Cefuroxima normon vial 1.500mg c/50
651212	Aclasta iv 5mg b/100ml c/1	716217	Benzetacil 1.200.000 ui vial c/1	618751	Cefuroxima normon vial 750mg c/100
985937	Actilyse vial 20mg c/1	875021	Beriate p vial 500 ui c/1	712075	Cellcept iv viales 500mg c/4
985945	Actilyse vial 50mg c/1	662672	Berinert p vial 500 ui c/1	677327	Celsior solucion transplante bolsa 1 litro c/4
606541	Actocortina vial 100mg c/10	659320	Betaferon jeringa 0,25mg c/15	864058	Cerezyme vial 400 ui c/1
606558	Actocortina vial 500mg c/10	974972	Betamaz vial 1g c/1	664247	Cimzia jeringa precargada 200mgx1ml c/2
775502	Actrapid (100ui/ml) vial 10ml c/1	607812	Bicarbonato sodico 1/6mol c/12x250ml	603181	Ciprofloxacino bolsa b/200mgx100ml c/50 (*)
775536	Actrapid innolet (100ui/ ml) jga 3ml c/5	645705	Bicarbonato sodico 8,4% (1m) c/100x10ml	603182	Ciprofloxacino bolsa b/400mgx200ml c/20
PS	Adant jeringa precargada 25mg/2,5ml c/5	718353	Biocoryl vial 1gramo c/1x10ml	619064	Ciprofloxacino vial f/200mgx100ml c/20
691527	Adenocor vial 6mg/2ml c/6	PS	Biolon jeringa 1ml c/1	683047	Cisplatino vial 50mg c/1x50ml
644906	Agua esteril inyeccion f/100ml c/20 cristal	600783	Bleomicina vial 15 ui c/100	608612	Citarabina vial 100mg c/100
FM	Agua para irrigacion f/1000ml c/10 (lab braun)	650496	Bondronat vial (2mgx2ml) c/1 (*)	608661	Citarabina vial 500mg c/25
FM	Agua para irrigacion f/250ml c/20 (lab braun)	888172	Botox vial 100 unidades c/1	949081	Clamoxyl inyectable im 1g c/1
670604	Albumina humana 20% f/10ml	658774	Bramitob vial 300mg solucion nebul. c/56x4ml	671999	Clexane jeringas 100mg c/10

**Anexo 1 (cont.)** Especialidades con ausencia de látex confirmada

Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción
670810	Albumina humana 20% f/50ml	Extranjero	Brentuximab vial 50mg c/1	639484	Clexane jeringas 20mg c/50
670810	Albumina humana 5% f/500ml	Extranjero	Brevibloc i.v. bolsa 250ml (10mg/ml) c/1	639492	Clexane jeringas 40mg c/50
650405	Alimta vial 500mg c/1	603080	Bridion vial 100mg/ml c/10	671997	Clexane jeringas 60mg c/10
653734	Alphagan colirio 5 ml f/1	PS	Brilliant peel jeringa 0,5ml c/5	671998	Clexane jeringas 80mg c/10
679076	Ambisome vial 50mg c/10	Extranjero	Brolene solucion oftalmica f/10ml	607846	Cloxacilina vial 1g c/100
625327	Amikacina vial 500mg/2ml c/50	PS	Bss plus 500ml c/6 (*)	672095	Colircusi anestésico 0,5% f/10ml
802363	Aminoplasmal I-12,5 (n-20) c/1x500ml (*)	672718	Budesonida aerosol 0,4% 200mcg c/1x5ml	735142	Colircusi anestésico doble t/10ml
790410	Aminosteril n-hepa 8% f/500ml c/10	651626	Budesonida nebulizador 0,5mg c/20x2ml	990051	Colircusi anti edema 5% f/10ml
866145	Aminoven 3,5 ge f/1000ml c/6	660845	Buto-air solucion nebulizador f/1	733519	Colircusi atropina 0,5% f/10ml
600028	Amoxicilina clavul. vial 1g/200mg iv c/100	674127	Caelyx vial 20mg (2mg/ml) v/10ml	733527	Colircusi atropina 1% f/10ml
600029	Amoxicilina clavul. vial 2g/200mg iv c/50	842047	Cancidas vial 70mg c/1x10ml	672090	Colircusi cloramfenicol 0,5% f/10ml
PS	Amvisc jeringa precargada 0,8ml c/1	938852	Carboplatino solucion inyectable 50mg c/1	653445	Colircusi dexametasona 0,1% f/10ml
887521	Anbinox vial 500 ui c/1	660923	Cardi-braun mantenimiento f/500ml	733576	Colircusi fluoresceína f/10ml
Extranjero	Ancotil vial 250ml f/1	660924	Cardi-braun reperfusión f/500ml	653452	Colircusi fluotest f/3ml
896860	Anestesia topica s/ adrenalina f/20ml	600300	Cefazolina vial 1gr c/100	672096	Colircusi gentadexa f/10ml
656073	Apidra solostar 100ui/ml plumas c/5x3ml	615377	Cefazolina vial 1gr c/100 (*)	653470	Colircusi gentamicina 0,3% f/10ml
614552	Apir clorurado hipertónico 2% 500ml c/12	686555	Cefepime vial 2gr c/1	653478	Colircusi pilocarpina 2% f/10ml
Extranjero	Atgam vial 250mg/5ml c/5x5ml	617092	Cefotaxima vial 1gr iv c/100	653486	Colircusi tropicamida 1% f/5ml
720011	Atrovent aerosol f/10ml c/1	631481	Cefotaxima vial 2gr iv c/50	733980	Colirio ciclopegic 1% f/5ml
650602	Avastin vial 100mg/4ml c/1	615609	Cefoxitina vial 1gr iv c/100	838185	Colistimetato sodio ges 1mui vial c/10
650603	Avastin vial 400mg/16ml c/1	600257	Ceftazidima combinado vial 1g c/50 (*)	Extranjero	Contrathion vial 200mg c/10

**Anexo 1 (cont.) Especialidades con ausencia de látex confirmada**

<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>
735902	Avonex jer. precargada 30mcg/0,5ml c/4	600256	Ceftazidima combino vial 2g c/50 (*)	844225	Copaxone jeringa precargada 20mg/1ml c/28
979823	Azactam vial 1gr iv c/1	600292	Ceftazidima normon vial 1g c/50	653838	Cubicin vial 350mgx10ml c/1
988261	Cymevene vial 500mg c/5	645614	Farmiblastina sol. (10mg/5ml) vial c/50	731067	Hyperlite f/75ml c/1
PS	Cystistat vial 40mg c/1x50ml	645622	Farmiblastina sol. (50mg/25ml) vial c/25	664730	Hiberix vial 10mcg/0,5ml c/1
Extranjero	Cytotect biotest vial 50ml c/1	837310	Fasturtec vial 1,5mg c/3	679146	Imipenem-500+cilastatina-500 vial iv c/1
656576	Dacarbazina vial 500mg c/1	955260	Feiba 1000 uf c/1	672787	Imipenem-500+cilastatina-500 vial iv c/1 (*)
995738	Dacrolux colirio f/10ml	621136	Fenitoina ges sol. inyectable 250mg c/50	660549	Immunine vial 1200 polvo c/1
Extranjero	Dantrolene iv vial 20ml c/1	FM	Fibrilin (20ui/ml) c/100x3ml (lab rovi)	725077	Influvac (vacuna antigrip) 0,5ml c/1
740233	Daunoblastina vial 20mg c/1	618223	Fisiologico mein 0,9% crist c/12x250ml	459735	Inhalventus camara para inhalacion c/1
691840	Depakine vial 400mg iv c/1 (*)	605140	Fleboflex fisiologica 0,9% b/1000ml c/10	775932	Insulatard nph (100 ui/ml) v/10ml
741629	Depo-progevera vial 150mg c/1	631531	Fleboflex fisiologica 0,9% b/1000ml c/10 (*)	776427	Insulatard nph flexpen jga 100ui/ml c/5
640490	Diflucan b/100mg (2mg/ml) c/50x50ml (*)	605133	Fleboflex fisiologica 0,9% b/100ml c/50	662769	Intanza 15mcg (gripe>65) jeringa c/1
640482	Diflucan b/200mg (2mg/ml) c/50x100ml (*)	631291	Fleboflex fisiologica 0,9% b/100ml c/50 (*)	973594	Intralipid 20% f/100ml c/1
656756	Diftavax jeringa precargada 4/40ui c/1	631333	Fleboflex fisiologica 0,9% b/250ml c/20 (*)	671610	Intralipid 30% f/250ml c/1
Extranjero	Digifab vial 40mg c/1	605135	Fleboflex fisiologica 0,9% b/250ml. c/20	849851	Introna vial 10 mui c/1
FM	Diltiazem inyectable 25mg c/1 (farmacia tallon padial)	605137	Fleboflex fisiologica 0,9% b/500ml c/20	901967	Invanz vial 1g c/1
FM	Dimetilsulfoxido 99% vial 20ml c/1 (farmacia tallon padial)	631549	Fleboflex fisiologica 0,9% b/500ml c/20 (*)	601104	Inyesprin 900mg vial c/100
665919	Dipeptiven (glutamina 20g) f/100ml c/10	605132	Fleboflex fisiologica 0,9% b/50ml c/100	677161	lopimax 1% colirio 0,25ml(monodosis) c/2

**Anexo 1 (cont.)** Especialidades con ausencia de látex confirmada

Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción
673414	Docetaxel vial 140mg/7ml c/1	631242	Fleboflex fisiologica 0,9% b/50ml c/100 (*)	814947	Irinotecan vial 100mg c/1x5ml
667211	Docetaxel vial 20mg c/1 (*)	936641	Fleboflex glucosada 5% b/100ml c/50	660957	Irinotecan vial 40mg c/1x5ml
667213	Docetaxel vial 80mg c/1 (*)	936658	Fleboflex glucosada 5% b/250ml c/20	659080	Isohes 6% bolsa c/10x500ml
650629	Duodopa gel cartuchos 100ml c/7	665026	Genotonorm 0,2mg miniquick c/7 jeringas (*)	664685	Isoplasma g f/1.000ml c/5
721415	Dynastat vial 40mg c/5	643486	Gentamicina pred (1mg/ml) f/80ml c/20(*)	677657	Jevtana vial 60mg c/1
678599	Dysport vial 500 ui c/2x3ml	636159	Gentamicina vial 40mg c/100x2ml braun	631028	Ketolar ketamina vial 50mg/ml c/25
663870	Ecalta appi vial 100mg c/1	636183	Gentamicina vial 80mg c/100x2ml braun	Extranjero	Kidrolase vial 10.000 u.i c/10
734038	Edta colirio 2% f/5ml	672485	Glamin f/500ml c/1 (*)	Extranjero	Kinevac vial 5mcg c/10
749697	Efortil solucion f/15ml	817072	Gliadel implantes 7,7 mg c/8	650420	Kogenate bayer vial 1.000 ui bio-set c/1
679308	Emla crema t/5g	965616	Glucagon-gen hypokit 1mg c/1	983577	Lacrilube pomada oftalmica t/3,5g
839282	Enbrel viales 25mg c/4	622985	Glucosa hipertónica 20% c/10x500ml	681452	Lacryvisc 0,3% gel t/10g
667349	Epirubicina vial 150mg/75ml c/1	622910	Glucosa hipertónico 40% c/10x500ml	622555	Lactato de ringer hartmann c/10x500ml
664691	Epirubicina vial 50mg/25ml c/1 (*)	624635	Gobemicina vial 1gr c/100	656076	Lantus solostar plumas 100ui/ml c/5x3ml
664691	Epirubicina vial 50mg/25ml c/1 (*)	PS	Golden eye pomada oftalmica 0,15% t/5g	674242	Leustatin vial 10mg c/7
679632	Epoprostenol vial 500 mcg c/1	PS	Gonioftal 1.500 (0,5gmonodosis) c/5	672240	Levact vial 25mgx10ml c/20
658752	Erbix vial 100mg c/1x20ml	651650	Granocyte 13 jeringa precargada c/5	813576	Levemir flexpen jer.prec. 100ui/ml c/5
Extranjero	Erwinase v/10.000 ui c/5	651648	Granocyte 34 jeringa precargada c/5	605932	Levetiracetam vial 500mg (100mg/ml) c/50x5ml
659850	Esmeron vial (10mg/ml) 5ml c/10	766816	Hadensa pomada t/42gramos	659159	Levofloxacin bolsa 500mg/100ml c/1 (*)
624569	Estreptomina vial 1gr c/100	967349	Haemate p vial 500 ui c/1	603189	Levofloxacin bolsa 500mg/100ml c/20
722397	Etoposido teva ampollas 100mg/5ml c/1	Extranjero	Haemoclopletan vial 1 gramo c/1	971622	Levothroid vial 500mcg c/1

**Anexo 1 (cont.) Especialidades con ausencia de látex confirmada**

<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>
<b>688259</b>	Etoxisclerol ampollas 0,5% c/5	<b>608737</b>	Heparina sodica 1% vial c/100x5ml	<b>648626</b>	Lidocaina i/v 0,4% f/500ml c/10
<b>661073</b>	Extavia vial (250mcg/ml) c/15 (*)	<b>608687</b>	Heparina sodica 5% vial c/100x5ml	<b>994426</b>	Lipofundina mct/lct 10% f/500ml c/10
<b>664318</b>	Extraneal b/2l c/1 maquina	<b>903674</b>	Herceptin vial 150mg c/1	<b>651093</b>	Lipoplus 20% c/10x250ml (*)
<b>664284</b>	Extraneal b/2l sist.desc. integ.c/1 manual	<b>957571</b>	Hexabrix 320 f/100ml c/1	<b>651095</b>	Lipoplus 20% c/10x500ml (*)
<b>605345</b>	Farmaproina 1.200.000 vial c/100	<b>957563</b>	Hexabrix 320 f/50ml c/1	<b>658425</b>	Litak vial 10mg / 5ml c/1
<b>643213</b>	Farmiblastina liof (50mg/25ml) vial c/25	<b>FM</b>	Hialuronidasa vial 150 ui c/1 (farmacia tallon padial)	<b>658407</b>	Lucentis vial 10mg/1ml c/1x1ml
<b>650669</b>	Mabcampath vial 30mg/ml c/3x1ml	<b>936732</b>	Nitroprusiato sodico vial/50mg	<b>748095</b>	Pegasys jeringa precargada 180mcg c/4 (*)
<b>657890</b>	Mabthera vial 100mg c/2	<b>665857</b>	Nivestim 30 jeringa 0,5ml c/5	<b>677727</b>	Pegasys pluma precargada 135mcg c/4
<b>657882</b>	Mabthera vial 500mg c/1	<b>665858</b>	Nivestim 48 jeringa 0,5ml c/5	<b>677728</b>	Pegasys pluma precargada 180mcg c/4
<b>660122</b>	Macugen jeringa prec 0,3mg/90mcl c/1	<b>656773</b>	Novomix 30 flexpen jer. pre.100ui/ml c/5	<b>741496</b>	Pegintron pluma precargada 100mcg c/1 (*)
<b>646273</b>	Maxipime vial 2gr c/50 (*)	<b>656774</b>	Novorapid flexpen jer.pre. 100ui/ml c/5	<b>741710</b>	Pegintron pluma precargada 120mcg c/1 (*)
<b>784215</b>	Maxitrol colirio f/5ml	<b>661014</b>	Novo-seven 100kui(2mg) vial c/1	<b>741777</b>	Pegintron pluma precargada 150mcg c/1 (*)
<b>679779</b>	Melfalan vial iv 50mg c/1	<b>661015</b>	Novo-seven 250kui(5mg) vial c/1	<b>740753</b>	Pegintron pluma precargada 50mcg c/1 (*)
<b>PS</b>	Membraneblue dual jeringa precargada 0,5ml c/5	<b>664637</b>	Nplate polvo 250 mcg c/1	<b>741066</b>	Pegintron pluma precargada 80mcg c/1 (*)
<b>665797</b>	Menveo jeringa precargada 0,5ml c/1	<b>664638</b>	Nplate polvo 500 mcg c/1	<b>602896</b>	Penibiot vial 1.000.000 ui c/100
<b>687210</b>	Meronem vial 1gr c/1 (*)	<b>691378</b>	Nutrineal pd4 1,1% aa b/2,5l c/1 maquina	<b>644526</b>	Penibiot vial 2.000.000 ui c/100
<b>605388</b>	Meropenem vial 1gr c/10	<b>691303</b>	Nutrineal pd4 1,1% aa b/2l c/1 manual	<b>602904</b>	Penibiot vial 5.000.000 ui c/100
<b>949461</b>	Metalyse vial 10.000 ui c/1	<b>755223</b>	Oculotec monodosis 0,4ml c/20	<b>Extranjero</b>	Pentacarinat vial 300mg c/5 (*)
<b>948828</b>	Metalyse vial 8.000 ui c/1	<b>687830</b>	Oftacilox colirio 0,3% f/5ml	<b>918748</b>	Pentamidina vial 300mg c/5

**Anexo 1 (cont.)** Especialidades con ausencia de látex confirmada

<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>
<b>643494</b>	Metronidazol vial iv 500mg c/20x100ml	<b>783605</b>	Oftacilox pomada oftálmica f/3,5g	<b>766360</b>	Physioneal-35 glucosa 1,36% b/2,5l c/1maquin
<b>673119</b>	Minurin cs aerosol nasal f/5ml	<b>688143</b>	Oftalar 0,1% f/5ml (*)	<b>765867</b>	Physioneal-35 glucosa 1,36% b/2l c/1
<b>635508</b>	Mioflex vial 100mg c/100	<b>990473</b>	Oftalmolosa antiedema 5% t/5g	<b>650052</b>	Physioneal-35 glucosa 1,36% b/5l c/2maquina
<b>659521</b>	Mircera jeringa precargada 100mcg c/1	<b>653520</b>	Oftalmolosa aureomicina 0,5% t/3g	<b>766774</b>	Physioneal-35 glucosa 2,27% b/2,5l c/1maquin
<b>661286</b>	Mircera jeringa precargada 120mcg c/1	<b>672088</b>	Oftalmolosa cloramfenicol 1% t/3g	<b>766576</b>	Physioneal-35 glucosa 2,27% b/2l c/1
<b>659522</b>	Mircera jeringa precargada 150mcg c/1	<b>656831</b>	Oftalmolosa cloranfenicol 1% t/3g	<b>650065</b>	Physioneal-35 glucosa 2,27% b/5l c/2maquina
<b>659523</b>	Mircera jeringa precargada 200mcg c/1	<b>797639</b>	Oftalmolosa de icol t/3g	<b>767889</b>	Physioneal-35 glucosa 3,86% b/2,5l c/1maquin
<b>659525</b>	Mircera jeringa precargada 250mcg c/1	<b>672087</b>	Oftalmolosa dexametasona t/3g	<b>766808</b>	Physioneal-35 glucosa 3,86% b/2l c/1manual
<b>661285</b>	Mircera jeringa precargada 30mcg c/1	<b>797746</b>	Oftalmolosa prednisona neomicina t/3gr	<b>650080</b>	Physioneal-35 glucosa 3,86% b/5l c/2maquina
<b>659519</b>	Mircera jeringa precargada 50mcg c/1	<b>968701</b>	Oftalmotrim colirio f/5ml	<b>858910</b>	Physioneal-40 glucosa 1,36% b/2 l c/1maquin
<b>659520</b>	Mircera jeringa precargada 75mcg c/1	<b>PS</b>	Okta-line (vial + jeringa) 5ml c/1	<b>779579</b>	Physioneal-40 glucosa 1,36% b/2,5 l c/1maquin
<b>970525</b>	Mitomycin vial 10mg c/1	<b>600631</b>	Omeprazol vial 40mg iv c/50	<b>650022</b>	Physioneal-40 glucosa 1,36% b/5 l c/2 maquin
<b>659089</b>	Mitomycin vial 40mg c/1	<b>600258</b>	Omeprazol vial 40mg iv c/50 (*)	<b>859447</b>	Physioneal-40 glucosa 2,27% b/2 l c/1maquin
<b>738922</b>	Mitoxantrona vial 20mg/10ml c/1	<b>661355</b>	Omnipaque 240 vial 50ml c/1	<b>779587</b>	Physioneal-40 glucosa 2,27% b/2,5 l c/1maquin
<b>777268</b>	Mixtard 30 innolet (100uixml) c/5x3ml	<b>653062</b>	Omniscan (0,5mmol/ml) amp. c/1x100ml	<b>650037</b>	Physioneal-40 glucosa 2,27% b/5 l c/2maquin
<b>673037</b>	M-m-rvaxpro (triple virica) vial+jga c/1	<b>674275</b>	Oncotice vial 12,5mgx2ml c/3	<b>779462</b>	Physioneal-40 glucosa 3,86% b/2,5l c/1maquin
<b>FM</b>	Morfina vial 2% c/1x20ml (lab braun)	<b>PS</b>	Optisol gs vial c/12x20ml	<b>858829</b>	Physioneal-40 glucosa 3,86% b/2l c/1 maquin

**Anexo 1 (cont.) Especialidades con ausencia de látex confirmada**

<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>
663769	Mozobil 20mg/ml vial/1,2ml c/1 sc	659170	Orencia vial liofilizado 250mg c/1	650272	Physioneal-40 glucosa 3,86% b/5l c/2 maquin
650210	Multihance vial 0,5m (334mg/ml) c/1x20ml	661244	Osmohale capsulas para inhalacion c/19	664439	Piperacilina/tazobactan 4/0,5gr vial c/10
773663	Mustoforan vial + ampolla 208 mg c/1	660342	Oxaliplatino vial 100mg/20ml c/1 (**)	600781	Piperacilina/tazobactan 4/0,5gr vial c/50 (*)
660922	Mycamine vial 100mg c/1	663859	Oxaliplatino vial 200mg/40ml c/1	822312	Plenigraf f/100ml c/1
660921	Mycamine vial 50mg c/1	660341	Oxaliplatino vial 50mg/10ml c/1 (*)	822114	Plenigraf f/250ml c/1
790527	Mycostatin suspension f/60 ml	665887	Ozurdex implante intravitreo 700mcg c/1	650617	Pneumo-23 jeringa precargada 0,5ml c/1
919183	Myocet vial 50mg c/2	650082	Paclitaxel vial 100mg/16,7ml c/1 (*)	822635	Pomada oculos epitalizante
Extranjero	Natacyn 5% suspension oftalmica f/15ml	652000	Paclitaxel teva vial 30mg/5ml c/1	729145	Pralifan vial 10mg/5ml c/1
791467	Nebulicina adultos solucion f/10ml	795401	Pamidronato hospira vial 90mg c/1x10ml	734244	Prescaina 0,2% colirio f/10ml
933788	Neisvac jeringa prec. 0,5ml c/1	602812	Pantoprazol normon vial 40mg c/50	603239	Prevenar 13 jeringa precargada c/10
Extranjero	Nephramine f/250ml c/12	658487	Paracetamol (10mg/ml) bolsa 100ml c/12	656089	Prialt vial (100mcg/ml) 5ml c/1
600307	Nimodipino vial 10mg 50ml c/20	747956	Pegasys jeringa precargada 135mcg c/4 (*)	650913	Primovist jeringa 10ml (0,25mmol/ml) c/1
990630	Procrin depot vial c/1	PS	Silurom 1000 jeringa prec 10ml	943266	Timoftol colirio 0,5% f/3ml
653296	Proctosteroid aerosol espuma f/20g	PS	Silurom 5000 jeringa prec 10ml	800425	Timoglobulina vial 25mg c/1
600243	Proleukin 18 millones ui/ml vial c/10	704635	Simulect vial 20mg c/1 (*)	635573	Tiobarbital vial 0,5g c/50
650255	Promixin 1mui polvo inhalacion c/30	600121	Smoflipid 20% c/10x250ml	690511	Tissucol duo vial 2ml c/1
652525	Propofol lipomed 1% (10mg/ml) amp 20ml c/5	600123	Smoflipid 20% c/10x500ml	690503	Tissucol duo vial 5ml c/1
652528	Propofol lipomed 1% (10mg/ml) f/100ml c/10	659702	Soliris vial 300mg/30ml c/1	670588	Tobradex colirio f/5ml
652527	Propofol lipomed 1% (10mg/ml) f/50ml c/10	656754	Soltriv vial c/5	631226	Tobramicina vial 100mg c/100x2ml
600514	Propofol lipomed 2% (20mg/ml) f/50ml c/10	608539	Solu moderin vial 125mg c/50	636175	Tobramicina vial 100mg c/100x2ml (*)



**Anexo 1 (cont.)** Especialidades con ausencia de látex confirmada

Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción	Código Nacional	Descripción
860015	Propofol lipuro 1% (10mg/ml) f/100ml c/1 (*)	608554	Solu moderin vial 1gr c/50	977298	Tobrex colirio 0,3% f/5ml
855445	Propofol lipuro 1% (10mg/ml) f/50ml c/1 (*)	608547	Solu moderin vial 500mg c/50	653544	Tobrex unguento oftalmico 0,3% t/3,5g
774471	Propofol lipuro 2% (20mg/ml) f/50ml (*)	FM	Solucion cloruro sodico 0,3% c/10x500ml (lab. grifols)	673178	Tomudex vial 2mg c/1x5ml
FM	Protamina meda vial 50mg c/5x5ml (hospira)	677138	Soluvit vial c/10	672700	Topotecan vial 4mg c/1 (*)
628719	Protamina rovi vial 50mg c/100x5ml	821298	Sonovue vial c/1	665846	Topotecan vial 4mg c/5
935890	Prothromplex tim-4 vial 600 ui c/1	751511	Spiriva 18mcg polvo inhalacion c/30	664469	Topotecan vial 4mg c/5 (*)
659872	Provocholine vial 100mg c/6	FM	Suero fisiologico 0,9% (irri) c/20x100ml (lab. braun)	659917	Torisel vial 30mg c/1
642488	Pulmicort turbuhaler 400mcg c/20frascos (*)	FM	Suero fisiologico 0,9% (irrigacion) 1000ml (lab. grifols)	617423	Tranxilium vial 20mg c/50
662219	Rebif 132 cartucho (3x44mcg) c/4 multidosis	622415	Suero fisiologico 0,9% c/10x500ml	617431	Tranxilium vial 50mg c/50
792002	Refacto vial 1.000 ui c/1	623017	Suero fisiologico 0,9% c/20x250ml	686725	Trusopt 2% colirio f/5 ml
791954	Refacto vial 500 ui c/1	610600	Suero fisiologico 0,9% crist c/10x500ml	685461	Tuberculina ppd evans vial 2 u.t. c/1
812107	Remicade vial 100mg c/1	622332	Suero glucosado 10% c/10x500ml	653914	Tygacil vial 50mg c/10
Extranjero	Remodulin vial (2,5mg/ml) c/1x20ml	610733	Suero glucosado 30% cristal c/10x500ml	656036	Tysabri vial 300mg c/1
PS	Restylane sub-q jeringa 2ml c/1	622324	Suero glucosado 5% c/10x500ml	672501	Ultiva vial 5mg (5mgx10ml) c/5x10ml
614404	Rheomacrodex fisiologico c/12x500ml	622613	Suero glucosado 5% c/20x250ml	650317	Ultravist 300 f/100ml c/1
660081	Rhophylac 300mcgx2ml c/1	610576	Suero glucosado 5% cristal c/10x500ml	628602	Urokinase vial 100.000 ui c/25
674741	Riastap vial 1 gramo c/1	610675	Suero glucosado 5% cristal c/20x100ml	628370	Urokinase vial 250.000 ui c/10
962696	Rifaldin vial iv 600mg c/1	610642	Suero glucosado 5% cristal c/20x250ml	831511	Vacuna antigripal pasteur0,5ml
741207	Risperdal consta vial 25mg c/1	610832	Suero glucosado 50% cristal c/10x500ml	618686	Vancomicina vial 1g iv c/100

**Anexo 1 (cont.) Especialidades con ausencia de látex confirmada**

<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>	<b>Código Nacional</b>	<b>Descripción</b>
<b>741264</b>	Risperdal consta vial 37,5mg c/1	<b>622589</b>	Suero glucosalino c/10x500ml	<b>618694</b>	Vancomicina vial 500mg iv c/100
<b>741256</b>	Risperdal consta vial 50mg c/1	<b>622431</b>	Suero glucosalino hiposodico c/10x500ml	<b>778324</b>	Veicur vial 200x10(6) bacterias
<b>661936</b>	Roactemra vial 200mg x 10ml c/1	<b>622365</b>	Suero osmofundina 10% c/20x250ml	<b>820910</b>	Velcade vial 3,5mg c/1
<b>661935</b>	Roactemra vial 80mg x 4ml c/1	<b>622373</b>	Suero osmofundina 20% c/20x250ml	<b>634477</b>	Venofus. bicarbonato 8.4%(1m) c/10x250ml
<b>615252</b>	Salbutamol inh 100mcg/ dos f/200d c/100	<b>627570</b>	Symbicort turbuhaler 160/4,5mcg c/18	<b>881714</b>	Vfend vial 200mg iv c/1
<b>FM</b>	Salina fisiologica 0,9% b/3.000ml c/1 (lab. grifols)	<b>998336</b>	Targocid vial iv/im 200mg c/1	<b>MA</b>	Viales topacio est, ril en atm 20ml c/1 (farmacia tallon padial)
<b>658708</b>	Sandostatin lar 10mg vial c/1 (*)	<b>998344</b>	Targocid vial iv/im 400mg c/1	<b>MA</b>	Viales topacio est, ril en atm 5ml c/1 (farmacia tallon padial)
<b>658690</b>	Sandostatin lar 20mg vial c/1	<b>658800</b>	Tauramin 12,6% bolsa c/20x500ml	<b>730341</b>	Viaspan belzer b/1 litro c/6
<b>672225</b>	Sativex soluc.pulv.bucal 2,7mg/2,5mg c/3	<b>829085</b>	Tauramin 8% frasco c/1x1000ml	<b>661374</b>	Vimpat vial 200mg/20ml c/1
<b>804732</b>	Seretide accuhaler 50/100 (60 dosis) c/1	<b>829077</b>	Tauramin 8% frasco c/1x500ml	<b>654104</b>	Vinblastina vial 10mg c/1
<b>804757</b>	Seretide accuhaler 50/250 (60 dosis) c/1	<b>Extranjero</b>	Tenormine ampollas 5mg/10ml c/5	<b>658375</b>	Vinorelbina vial 10mg c/1 (*)
<b>804997</b>	Seretide accuhaler 50/500 (60 dosis) c/1	<b>642421</b>	Terbasmin turbuhaler c/20x200dosis	<b>PS</b>	Viscoat vial + jeringa 0,5ml c/1
<b>874586</b>	Seretide inhalador 25/250mcg c/1	<b>656841</b>	Terra-cortil pomada oftalmica t/3,5g	<b>PS</b>	Visionblue jeringa prec 0,5ml c/10
<b>670497</b>	Serevent aerosol (25 mcg/ inh) f/120 d	<b>792440</b>	Thyrogen vial 0.9mg c/2	<b>687251</b>	Visipaque 320mg f/100ml
<b>673186</b>	Sevorane f/250 ml c/6	<b>943274</b>	Timoftol colirio 0,25% f/3ml	<b>651687</b>	Visipaque 320mg f/500ml
<b>687269</b>	Visipaque 320mg f/50ml	<b>662444</b>	Xolair jeringa precargada 150mg c/1	<b>770487</b>	Zeldox vial i.m. 20mg/ml c/1
<b>667899</b>	Vistide vial 375mg c/1x5ml	<b>662443</b>	Xolair jeringa precargada 75mg c/1	<b>809582</b>	Zemplar vial (5mcg/ml) c/5x1ml
<b>712034</b>	Voltaren sdu colirio (0,1%) 0,3ml c/10	<b>659927</b>	Yondelis vial 0,25mg c/1	<b>813014</b>	Zevalin vial (1,6mg/ml) c/1
<b>666487</b>	Xalatan 0,005% colirio f/2,5ml	<b>659928</b>	Yondelis vial 1mg c/1	<b>684173</b>	Zometa vial 4mg/100ml c/1
<b>674176</b>	Xenetix 300 viales f/100ml c/1	<b>813543</b>	Ytracis vial (1850 mbq/ml) c/1	<b>964460</b>	Zovirax pda oftalmic. (0,03gr/1gr)t/4,5gr
<b>674143</b>	Xenetix 350 viales f/100ml c/1	<b>699694</b>	Zavedos vial 10mg (liofilizado) c/1	<b>938522</b>	Zyprexa vial 10mg c/1x2ml
<b>615955</b>	Xilonibsa 2% cartuchos c/100x1,8ml	<b>699686</b>	Zavedos vial 5mg (liofilizado) c/1	<b>970145</b>	Zyvoxid bolsa iv (2mg/ml) f/300ml c/10
<b>868166</b>	Xilonibsa aerosol (10mg/ pulsac) f/50ml				

FM: Fórmula magistral, PS: Producto Sanitario, (\*): Medicamentos a extinguir en Guía Farmacoterapéutica

**Tabla 1.** Especialidades con riesgo en pacientes alérgicos al látex. Junio 2013.

Código	Especialidad	Principio Activo	Laboratorio	Localización Látex	Fuente	Observaciones
<b>Extranjero</b>	A.c.n.u.® vial 50mg	Nimustina	Baxter, s.l.		No info	Sin información
<b>984849</b>	Acetilcolina 1% cusí® colirio	Acetilcolina, cloruro	Alcon cusí, s.a.	Acondicionamiento primario	LAB	
<b>641670</b>	Adrenalina® jeringa precargada 1mg/1ml	Epinefrina	Lab. ern, s.a.	Capuchón	LAB	
<b>Extranjero</b>	Antitoxina botulínica® 250ml	Antitoxina botulínica	Dr. esteve, s.a.		No info	Sin información
<b>897983</b>	Arixtra® 2,5mg jeringas/0,5ml	Fondaparinux	Glaxosmithkline, s.a.	Capuchón	LAB	
<b>731349</b>	Boostrix® jeringa precargada 0,5ml	Vacuna tetanos + tosferina + difteria	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
<b>670502</b>	Brevibloc® vial 100mg x 10ml	Esmolol	Baxter, s.l.	-	FT	
<b>664731</b>	Carboplatino® vial 150mg	Carboplatino	Pfizer, s.l.u.	Tapón	LAB	
<b>653368</b>	Chiroflu® 0,5ml	Vacuna antigripal	Novartis vaccines and diagnostics, s.l.	-	FT	
<b>653437</b>	Colircusi fenilefrina® 10% 10ml	Fenilefrina	Alcon cusí, s.a.	Acondicionamiento primario	LAB	
<b>668889</b>	Decapeptyl® trimestral iny 11,25mg	Triptorelina	Ipsen pharma, s.a.	Tapón	LAB	
<b>655950</b>	Enbrel® jeringa precargada 25mg	Etanercept	Pfizer, s.l.u.	Capuchón aguja	LAB	
<b>655953</b>	Enbrel® jeringa precargada 50mg	Etanercept	Pfizer, s.l.u.	Capuchón aguja	LAB	
<b>686709</b>	Engerix b® jeringa precargada 20mcg	Antígeno superficie virus hepatitis b	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
<b>650862</b>	Fendrix® jeringa prec. 20mcg x 0,5ml	Antígeno superficie virus hepatitis b	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	
<b>660904</b>	Ferinject® vial 50mg/ml	Hierro(iii), carboximaltosa	Vifor pharma espana, s.l.	-	LAB	
<b>672085</b>	Genoxal® vial 1g	Ciclofosfamida	Baxter, s.l.		No info	Sin información
<b>676858</b>	Havrix® 1440 u.e. jeringa	Antígeno virus hepatitis b	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
<b>661148</b>	Humalog® basal kwikpen 100u/ml	Insulina lispro protamina	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
<b>661145</b>	Humalog® kwikpen 100u/ml plumas	Insulina lispro	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
<b>661146</b>	Humalog® mix 25 kwikpen plumas	Insulina lispro + lispro protamina	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
<b>661147</b>	Humalog® mix 50 kwikpen plumas	Insulina lispro + lispro protamina	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
<b>690594</b>	Humatrope® 6mg 1cart.+1jga disol	Somatropina	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
<b>954065</b>	Humira® jeringa precargada 40mg	Adalimumab	Abbvie farmaceutica, s.l.u.	Tapa aguja	LAB	A partir de 10/12 todos los lotes sin látex

**Tabla 1 (Cont.)** Especialidades con riesgo en pacientes alérgicos al látex. Junio 2013.

Código	Especialidad	Principio Activo	Laboratorio	Localización Látex	Fuente	Observaciones
917476	Humulina regular (100 ui/ml)	Insulina regular	Lilly, s.a.	Tapón inyectable	LAB	
656835	Humulina® 30:70 pen plumas	Insulina + insulina isofanica	Lilly, s.a.	Tapón inyectable	LAB	
656801	Humulina® nph pen plumas	Insulina isofanica	Lilly, s.a.	Tapón inyectable	LAB	
708230	Imigran® jeringa s/c 6 mg	Sumatriptan	Glaxosmithkline, s.a.	-	LAB	
664052	Infanrix® jeringa precargada 0,5ml	Toxoide tetanico + toxoide difterico	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
848432	Kineret® 100mg solucion inyectable	Anakinra	Swedish orphan biovitrum s.l.	Tapa aguja	LAB	
658963	Metotrexato® vial 500mg 20ml	Metotrexato	Pfizer, s.l.u.	Tapón	LAB	
658971	Metotrexato® vial 50mg 2ml	Metotrexato	Pfizer, s.l.u.	Tapón	LAB	
669374	Navelbine® vial 10mg	Vinorelbina	Pierre fabre iberica, s.a.	-	LAB	
660027	Neorecormon® jeringa 10.000 ui	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Capuchón	LAB	
660084	Neorecormon® jeringa 2.000 ui	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Capuchón	LAB	
828293	Neorecormon® jeringa 30.000 ui	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Capuchón	LAB	
863423	Neorecormon® jeringa 4.000 ui	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Capuchón	LAB	
868620	Neorecormon® jeringa 6.000 ui	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Capuchón	LAB	
667261	Neorecormon® vial 50.000 ui multidosis	Epoetina beta	Roche farma, s.a.	Dispositivo Reconstitución	LAB	
664095	Neulasta® jeringa prec. 6mg/0,6ml	Pegfilgrastim	Amgen, s.a.	Tapa jeringa	LAB	
652283	Novopulm novolizer® 400mcg inhalador	Budesonida (inhalada)	Meda pharma, s.a.		No info	Sin información
3769	Ocucoat® jeringa precargada 1ml	Hidroxipropilmetilcelulosa	Bausch & lomb, s.a.	Cierre y pistón	LAB	
652678	Oftalmowell® colirio	Polimixina + neomicina + gramicidina	Ucb pharma, s.a.		No info	Sin información
604488	Optiray® 350mg/ml 100ml	loversol	Covidien spain, s.l.	-	LAB	Variable según lugar fabricación
952440	Pantomicina® vial i/v 1gr	Eritromicina	Noventure, s.l.	-	LAB	Posible contacto en la fabricación
686584	Reopro® vial 10mg/5ml	Abciximab	Lilly, s.a.	Tapón	LAB	
664240	Simponi® jeringa precargada 50mg	Golimumab	Merck sharp & dohme espana, s.a.	Tapa de aguja	LAB	

**Tabla 1 (Cont.)** Especialidades con riesgo en pacientes alérgicos al látex. Junio 2013.

Código	Especialidad	Principio Activo	Laboratorio	Localización Látex	Fuente	Observaciones
645044	Soluc. hemodiafiltración D6® 3.000ml	Soluc. hemodiafiltración	Baxter, s.l.		No info	Sin información
675835	Soluc. hemodiafiltración E4® 5.000ml	Soluc. hemofiltración	Baxter, s.l.		No info	Sin información
682211	Somatulina® vial 30mg	Lanreotido	Ipsen pharma, s.a.	Tapón	LAB	
665779	Stelara® 45mg jeringa precargada	Ustekinumab	Janssen-cilag, s.a.	Tapa aguja	LAB	
688721	Suprane® solución 100% f/240ml	Desflurano	Baxter, s.l.		No info	Sin información
949891	Tronoxal® inyectable 1 g	Ifosfamida	Baxter, s.l.		No info	Sin información
857946	Twinrix® adultos jeringa precargada	Vacuna hepatitis a + hepatitis b	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
668822	Varilrix® (vacuna varicela)	Vacuna virus varicela	Glaxosmithkline, s.a.	Tapón	LAB	El contenido depende del lote
662081	Vidaza® vial 100mg/4ml	Azacitidina	Celgene, s.l.	Tapón	LAB	
728279	Vincristina® vial 1mg	Vincristina	Tapón	Tapón	LAB	

LAB: Laboratorio, FT: Ficha Técnica, No info: Sin información válida que descarte la presencia de látex

**Tabla 2.** Alternativas terapéuticas a las especialidades con látex.

Especialidad con látex	Alternativa	Especialidad con látex	Alternativa
Acetilcolina® 1% vial	Colircusi Pilocarpina® 2%	Humira®	Enbrel® vial
Adrenalina jeringa precargada	Adrenalina ampollas Braun®	Humulina® 30:70	Mixtard 30 Innolet®
Arixtra®	Clexane®	Humulina® NPH plumas	Insulatard flexpen®
Brevibloc® vial	Brevibloc® bolsa	Humulina® regular vial	Actrapid® vial
Carboplatino Pfizer® vial 150mg	Carboplatino Teva® 50mg	Neorecormon® (todos)	Mircera®
Colircusi Fenilefrina® 10%	Colircusi tropicamida® Colircusi atropina® o Ciclopegic® 1%	Novopulm Novolizer®	Budesonida inhalador Aldo-Unión®
Decapeptyl trimestral®	Procrin® depot	Neulasta®	Nivestim®
Enbrel® jga prec 25 mg	Enbrel® vial	Ocucoat®	Amvisc®
Enbrel® jga prec 50 mg	Enbrel® vial	Optiray® 350 vial	Hexabrix® 320
Ferinjet®	Feriv® ampollas	Somatulina® vial 30 mg	Sandostatin LAR®

La principal limitación de nuestro trabajo es haber acotado la búsqueda a los medicamentos en la GFT de nuestro hospital, hecho que resta validez externa al intentar exportarlo a otros centros y que hemos intentado minimizar con la inclusión del código nacional de la especialidad como herramienta para detectar especialidades coincidentes. Sin embargo al tratarse de un hospital de tercer nivel, el número de especialidades es elevado y puede servir de ayuda a otros centros de características similares.

Otra limitación propia del diseño es que la información obtenida tiene carácter temporal a fecha Junio de 2013 y debe ser periódicamente actualizada por cambios en las presentaciones o en los procesos de fabrica-

ción de los acondicionamientos, que no conllevan necesariamente una modificación de ficha técnica.

Con este trabajo esperamos facilitar la validación farmacéutica y el intercambio terapéutico aumentando la seguridad en pacientes alérgicos al látex y en el personal sanitario. Adicionalmente, esperamos que la información publicada resulte útil a otros hospitales y ponga de manifiesto que en la prevención de la alergia al látex debida a medicamentos aún queda camino por recorrer.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses que pudiesen afectar a la redacción de este artículo.

Los resultados de este trabajo fueron parcialmente presentados en formato póster en el 58 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en Málaga en Octubre de 2013.

## Bibliografía

1. Negro Álvarez JM, Miralles López JC, Pascual Camús A, López Sánchez JD, Pagán Alemán JA, García Sellés FJ et cols. Alergia al látex. 2002;34(2):28-35.
2. Gawchik SM. Latex allergy. Mt Sinai J Med 2011;78(5):759-72.
3. Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. J Allergy Clin Immunol 1996;97(6):1188-92.
4. Saxon A, Ownby D, Huard T, Parsad R, Roth HD. Prevalence of IgE to natural rubber latex in unselected blood donors and performance characteristics of AlaSTAT testing. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2000;84(2):199-206.
5. Grzybowski M, Ownby DR, Peyser PA, Johnson CC, Schork MA. The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. J Allergy Clin Immunol 1996;98(3):535-44.
6. Porri F, Pradal M, Lemiere C, Birnbaum J, Mege JL, Lanteaume A, Charpin D, Vervloet D, Camboulives J. Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. Anesthesiology 1997;86(3):599-602.
7. Toraason M, Sussman G, Biagini R, Meade J, Beezhold D, Germolec D. Latex allergy in the workplace. Toxicol Sci 2000;58(1):5-14.
8. Moghtaderi M, Farjadian S, Momeni Z, Najib K. Natural latex sensitization and respiratory function among workers in latex glove factories: a pilot study. J Occup Environ Hyg 2012;9(10):D183-5.
9. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). Minerva Anestesiol 2012;78(8):868-78.
10. Alonso MA, García MV, Hernández JE, Moro MM, Ezquerro PE, Ingelmo AR, Albelda CV. Recurrence of anaphylaxis in a Spanish series. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;23(6):383-91.
11. JM Ventura Cerdá, EM Fernández Villalba, M Alós Almiñana, M Vila Sánchez, A Bataller Vicent. Selección de recursos farmacoterapéuticos para asegurar un entorno periquirúrgico exento de látex. Farm hosp 2001;25(4):208-214.
12. I Jiménez Pulido, M González Delgado, A Navarro Ruiz, J Borrás Blasco, A Montesinos Ros, A Sansato Clement et al. Medicamentos que contienen látex: una información necesaria en la guía farmacoterapéutica. Farm Hosp 2002;26(4):234-244.
13. Navarrete MA, Salas A, Palacios L, Marin JF, Quiralte J, Florido JF. Alergia al látex. Farm Hosp 2006;30(3):177-86.
14. Ribed Sánchez A, Giménez Manzorro A, Marquín Alonso I, Yeste Gómez I, García Sánchez R, Sanjurjo Sáez M. Alertas en la prescripción electrónica de medicamentos que contienen látex. Aten Farm 2012;14(5):337-42.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 2/2008. Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. 2008.



## Individualización de la terapia con infliximab: monitorización farmacocinética

### *Individualized infliximab therapy: pharmacokinetic monitoring*

#### **Sr. Director:**

Hemos leído con interés el artículo publicado en su revista por Elberdín L et al titulado *La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF1*. Nos parece relevante comentar algunos aspectos del tema tratado, con la intención de contribuir a la discusión y ampliarlos, teniendo en cuenta la experiencia en nuestro hospital con la monitorización de Infliximab (IFX) en pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Como se ha descrito en el editorial, los datos disponibles actualmente nos muestran que existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Aproximadamente el 30% de los pacientes con EII presentan falta de respuesta primaria (durante el tratamiento de inducción) o pérdida de respuesta con el tiempo (pudiendo llegar a ser del 50% en enfermedad de Crohn)<sup>2</sup>. En el caso de artritis reumatoide y psoriasis se ha descrito que un 20-40% de los pacientes presentan ausencia de respuesta primaria o pérdida de eficacia con el tiempo. Los porcentajes de discontinuación con el tratamiento durante el primer año son del 21-35% debido a: falta de respuesta, intolerancia al tratamiento o efectos adversos. Aunque las causas de falta de respuesta a los fármacos anti-TNF son multifactoriales, las diferencias farmacocinéticas inter e intraindividuales juegan un papel fundamental. La farmacología de estos fármacos es compleja, su disposición depende de su mecanismo de acción y por ello suele hablarse de disposición mediada por el receptor.

Una variable muy importante que afecta la farmacocinética (PK) de los anti-TNF es la formación de anticuerpos anti-fármaco (ADAs), que neutralizan la actividad de los anti-TNF tanto uniéndose a idiotipos específicos del fármaco como acelerando el aclaramiento del fármaco a través del sistema reticuloendotelial (formación de complejos). El porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-IFX observados en diferentes

estudios publicados puede llegar a ser del 61%, 43% y 64% en enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y artritis psoriásica respectivamente<sup>3</sup>. La formación de ADAs y la existencia de mecanismos inflamatorios no mediados por TNF pueden ser responsables de la falta o pérdida de respuesta al anti-TNF, pero existen otros factores que afectan la PK de los anti-TNF de forma significativa: superficie corporal, concentración sérica de albúmina, tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina o metotrexato)<sup>4</sup>, el grado de inflamación (niveles de TNF) y severidad de la enfermedad. La administración de antimetabolitos, como azatioprina o metotrexato, pueden aumentar las concentraciones de los anti-TNF disminuyendo la formación de los anticuerpos o el aclaramiento mediado por el sistema reticuloendotelial.

Otra variable descrita en el editorial que afecta la eficacia de la terapia con anti-TNF es el nivel de fármaco alcanzado pre-dosis ( $C_{min}$ ). En el caso de IFX es importante remarcar que todavía no está claramente establecido el rango terapéutico, sin embargo según los datos publicados, no se asume una misma exposición óptima para las distintas enfermedades autoinmunes. En enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) está descrita una  $C_{min}$  de referencia superior a 3-4 mg/mL en base a los resultados obtenidos por Cornillie F et al<sup>5</sup>, Imaeda H et al<sup>6</sup>, Vande Castele N et al<sup>7</sup> y Feagan B et al<sup>8</sup>; en el caso de artritis reumatoide, la exposición óptima se obtiene a partir de 1.5 mg/mL y en psoriasis no se dispone aún de un valor de  $C_{min}$  óptimo que correlacione con la respuesta clínica.

Referente a la pregunta formulada por el grupo de Elberdín L et al. en cuanto a qué pacientes serían candidatos a ser monitorizados, en el caso de EII, teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriormente referenciados<sup>5,6,8</sup> y los algoritmos de tratamiento en función de los niveles de fármaco y de ADAs propuestos por Ordás et al<sup>9</sup> (basándose en los resultados del estudio TAXIT<sup>7</sup> y Vermeire S et al<sup>10</sup> (de acuerdo con los resultados del análisis post hoc del estudio ACCENT I) en pacientes que presentan sintomatología sugestiva de pérdida de respuesta sería recomendable la determinación de  $C_{min}$  de IFX y anticuerpos anti-IFX tras la inducción en todos los pacientes y tras la optimización de dosis si es necesario; asimismo, también está recomendada la monitorización PK en caso de presencia de pérdida de respuesta. En este contexto, se ha demostrado que el tratamiento individualizado según niveles de IFX y presencia de anticuerpos en caso de pérdida de respuesta es una estra-

tegia coste-efectiva<sup>11</sup>. Específicamente, la PK de IFX en EI ha sido estudiada y se han desarrollado 2 modelos PK poblacionales usando las concentraciones séricas del estudio en fase III ACCENT I para adultos con EC y los de los estudios en fase III ACT 1 y 2 para adultos con CU<sup>12,13</sup>. Si bien no existen recomendaciones claras en cuanto a cuál es la mejor estrategia de intensificación (aumento de dosis vs aumento de frecuencia de administración)<sup>2</sup>, el modelo de EC puede ser útil para calcular dosis individualizadas. Para pacientes que no consiguen la respuesta óptima se puede optimizar la posología en función de los niveles séricos de fármaco, mediante aproximaciones bayesianas, para alcanzar el C<sub>min</sub> diana simulando los valores de C<sub>min</sub> y/o area bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) que se obtendrían con la dosis individualizada.

En nuestro hospital, se ha iniciado la monitorización de pacientes con EI tratados con IFX usando el modelo PK poblacional de Fasanmade AA et al para EC<sup>12</sup>. Otros centros a nivel nacional e internacional también han empezado a usar la misma estrategia de monitorización<sup>14,15</sup>. Sin embargo se requiere del desarrollo de nuevos modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) poblacionales que incluyan nuevas variables que permitan entender la asociación entre las concentraciones alcanzadas y la eficacia y toxicidad al tratamiento con anti-TNF.

## Bibliografía

1. Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Martín MI et al. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. *Farm Hosp.* 2014;38(2):83-85
2. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95
3. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1416-28.
4. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(1):118-28.
5. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Rutgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of c-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014 Mar 4. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094. [Epub ahead of print]
6. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):674-82.
7. Vande Casteele N, Compennolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled Trough level adapted IFX treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S211-S212.
8. Feagan Bm Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg G et al. Novel infliximab and antibody-to-infliximab assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease (CD) [abstract 565]. *Digestive Disease Week*, 19-22 Mayo 2012, San Diego, CA, USA.
9. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Apr;91(4):635-46.
10. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimizing biological therapy. *Frontline Gastroenterology* 2013;4:41-43.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomse OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA et al. Individualized therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized, controlled trial. *Gut* 2014;63(6):919-27.
12. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther* 2011;33(7):946-62.
13. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetic analysis of Infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1211-28.
14. Juan G, Alvario A, Otra L, Maroto N, Cano N, Ferrer J, Hinojosa J. Utility of trough levels determination and anti-infliximab antibodies in patients with inflammatory bowel disease. Estimation of individual pharmacokinetic parameters through population pharmacokinetic model. 9th congress of ECCO, february 2014, Copenhagen/Denmark.
15. Andersson H, Keunecke A, Eser A, Huisinga W, Reinisch W, Kloft C. Pharmacokinetic considerations for optimising dosing regimens of infliximab in patients with Crohn's disease. 9th congress of ECCO, february 2014, Copenhagen/Denmark.

Eugènia Santacana-Juncosa<sup>1\*</sup>, Ariadna Padullés-Zamora<sup>1\*</sup>, Helena Colom-Codina<sup>2</sup>, Lorena Rodríguez-Alonso<sup>1</sup>, Jordi Guardiola-Capon<sup>1</sup> y Núria Padullés-Zamora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tencología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona.

\* Los dos autores contribuyeron equitativamente en la publicación. Coautores.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: esantacana@juncosa@gmail.com  
(Eugènia Santacana Juncosa).

Recibido el 22 de julio de 2014; aceptado el 21 de noviembre de 2014.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.7791





## Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina



### *Treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to sertraline*

#### **Sr. Director:**

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por hiponatremia sin contracción del líquido extracelular, hipovolemia, ni insuficiencia renal, habitualmente por mayor secreción de hormona antidiurética (ADH) con menor eliminación de agua<sup>1</sup>. Los criterios diagnósticos esenciales de SIADH son: 1) sodio plasmático <135 mmol/L y osmolalidad plasmática <280 mOsm/Kg, 2) normovolemia, 3) osmolalidad urinaria >100 mOsm/Kg, 3) sodio urinario >40 mmol/L con ingesta normal de agua y sal, 4) exclusión de hipotiroidismo y déficit de corticoides, y 5) ausencia de tratamiento reciente con diuréticos<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son principalmente neurológicas: cefalalgia, letargo, confusión mental y obnubilación. Con natremia <120 mmol/L o descenso súbito pueden aparecer estupor, convulsiones y coma. En la hiponatremia crónica hay mecanismos compensadores que disminuyen el edema cerebral y sus síntomas<sup>1</sup>.

Entre las causas de hiponatremia está la utilización de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), posiblemente por mecanismo secundario al SIADH. Los factores de riesgo (FR) para la hiponatremia por ISRS incluyen dosis elevada, peso bajo, edad avanzada, género femenino, neumonía reciente, uso de diuréticos y natremia baja<sup>3</sup>.

#### **Descripción del caso**

Mujer de 82 años con antecedentes de neoplasia de mama tratada con cirugía y terapia hormonal hace 20 años, miocardiopatía hipertensiva en ritmo sinusal, hipercolesterolemia e hiponatremia crónica moderada alrededor de 133 mmol/L. Recibía tratamiento con torasemida 5 mg/24h, mononitrato de isosorbida 50

mg/24h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24h, pravastatina 20 mg/24h, candesartan 32 mg/24h, hidroclorotiazida 12,5 mg/24h, atenolol 50 mg/24h y espironolactona 25 mg/24h.

Inició tratamiento con sertralina 50 mg/24h, teniendo sus cifras de natremia habituales, por sospecha de síndrome depresivo, seis semanas antes del ingreso. Tras dos semanas, empeoró su estado general, con náuseas, vómitos, necesidad de ayuda para actividades cotidianas y alteraciones del comportamiento. Un mes después se detectó hiponatremia de 119 mmol/L, se suspendió sertralina y se inició restricción hídrica en su domicilio durante tres días sin remitir la sintomatología. Ingresó en Medicina Interna con el diagnóstico de síndrome confusional secundario a infección urinaria y/o hiponatremia.

Se diagnosticó de hiponatremia, probablemente secundaria a sertralina. La analítica al ingreso fue compatible con SIADH (Tabla 1). Los valores de hormonas tiroideas (TSH: 4.04 mUI/L, T4 libre: 1.72 ng/dL, T3 libre: 3.13 pg/mL) y cortisol (19.7 µg/dL) estaban dentro del rango de normalidad. La hiponatremia se trató el primer día con suspensión de sertralina, torasemida, hidroclorotiazida y espironolactona, restricción hídrica oral, fluidoterapia (1500 mL de NaCl 0,9%/24h i.v.) y furosemida 20 mg/12h i.v. con mejoría inicial de natremia. El resto del tratamiento domiciliario se mantuvo durante el ingreso.

Se continuó el tratamiento durante 4 días con restricción hídrica a menos de 500 mL diarios, mejorando la natremia hasta 132 mmol/L, pero dos días después disminuyó nuevamente, lo que motivó a utilizar tolvaptan 15 mg/24h vo durante dos días y 30 mg un día más, consiguiéndose restaurar la natremia y obteniendo el alta hospitalaria. Se ratificó que la natremia se mantuvo aceptablemente en controles posteriores al alta hospitalaria (Tabla 1).

El tratamiento al alta fue losartan 100 mg/24h, atenolol 50 mg/12h, trazodona 50 mg/24h, pravastatina 10 mg/24h, ácido alendrónico 70 mg/7 días, carbonato cálcico/colecalciferol 1250 mg/400UI/24h y dieta baja en sodio.

#### **Comentarios**

La paciente presenta varios FR de desarrollar hiponatremia por ISRS, mujer, edad avanzada, antecedentes de hiponatremia leve e inicio de tratamiento con un ISRS (sertralina)<sup>4</sup>. Tras suspender sertralina e instaurar un tra-

**Tabla 1.** Evolución de parámetros analíticos en función del tratamiento

Tratamiento	Fluidoterapia + diuréticos	Restricción hídrica 500 mL/día	Tolvaptan 15 mg	Alta hospitalaria	Control analítico	Control analítico
Día	0	+1	+7	+12	+16	+120
Glucemia (mg/dL)	104	88	78	85	86	86
Creatininemia (mg/dL)	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
<b>Natremia (mEq/L)</b>	<b>121</b>	<b>124</b>	<b>121</b>	<b>137</b>	<b>137</b>	<b>133</b>
Potasemia (mEq/L)	4.6	4.2	3.4	4.5	4.8	5.2
Uremia (mg/dL)	38	37	63	44	52	30
Osmolalidad plasmática (mOsm/L)	250					
Osmolalidad urinaria (mOsm/L)	559					

tamiento adecuado y limitado para la hiponatremia recuperó la natremia y obtiene el alta hospitalaria.

Se estableció la relación causal de la Reacción Adversa a Medicamento (RAM) entre SIADH y sertralina realizando el Algoritmo de Naranjo, obteniéndose una puntuación de 4, correspondiente a la categoría "reacción adversa posible". Dicha relación se puede establecer debido a los siguientes hallazgos: 1) aunque la paciente presentaba hiponatremia moderada mantenida (133 mEq/L), cuando inició el tratamiento con sertralina 50 mg c/24h, desarrolló hiponatremia grave (119 mEq/L) asociada a sintomatología (relación cronológica); 2) tras la retirada del fármaco se recuperó parcialmente la natremia hasta 124 mEq/L y además tuvo mejoría clínica (reversión del efecto tras suspender el fármaco); y 3) la existencia de bibliografía que describe dicha reacción adversa también es criterio de imputabilidad de RAM<sup>2,5,6</sup>.

Varias hipótesis intentan explicar el mecanismo causal de hiponatremia por ISRS. La administración de sertralina a ratas incrementó la concentración de ADH y oxitocina, lo cual sugiere un mecanismo central. En otro modelo de ratas con hiponatremia por fluoxetina la concentración de vasopresina permaneció estable, pero se incrementó la expresión de acuaporina-2, lo que sugiere un efecto renal del fármaco<sup>7</sup>. Un mecanismo propuesto supone la inducción de SIADH por liberación de ADH por efectos de la serotonina sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1c</sub>. Los ISRS inhiben la recaptación de noradrenalina y esto sugiere la liberación de ADH mediante receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos. Los ISRS son metabolizados por isoenzimas del CYP3A4 y del CYP2D6: la hiponatremia secundaria a ISRS estaría ligada a metabolizadores lentos<sup>3,4</sup>.

Se describieron casos de hiponatremia por SIADH aso-

ciados a antipsicóticos atípicos, posiblemente por acción de la serotonina sobre receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1c</sub>, induciendo liberación de ADH<sup>4</sup>.

La paciente desarrolló SIADH por sertralina pero no por trazodona. Ambos pueden producir como RAM hiponatremia por SIADH<sup>5,8</sup> pero tienen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas. Sertralina es sustrato de CYP2D6 y trazodona de CYP3A4. Sertralina es inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal in vitro de serotonina, y muy leve de la de noradrenalina y dopamina. Trazodona inhibe la recaptación de serotonina y antagoniza los receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>5,8</sup>.

Ambos inhiben la recaptación de serotonina, que al estimular los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>1c</sub> podría promover la liberación de ADH favoreciendo la aparición de SIADH<sup>3</sup>. Sertralina inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina, que estimularían receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, promoviendo la liberación de ADH y contribuyendo al desarrollo de SIADH. Trazodona antagoniza los receptores 5-HT<sub>2</sub> y bloquea los  $\alpha$ 1-adrenérgicos, esto explicaría (menor liberación de ADH) que no provocase SIADH. Por último, ambos fármacos se metabolizan por sistemas enzimáticos distintos y diferencias individuales podrían explicar mayor efecto de uno u otro sobre la misma paciente<sup>3,5,8</sup>.

## Bibliografía

1. DB Mount. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. [citado 02-06-2014]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.com/>
2. Alcázar R, Albalade M, Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona an-

- tidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext*. 2011;2(6):75-83.
3. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-22.
  4. Boletín de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. Número 22. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia. 2011.
  5. Ficha Técnica de Bestiran 50 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 01-06-2014]. Disponible en: [http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59718/FT\\_59718.pdf](http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59718/FT_59718.pdf)
  6. Savelli A, Schwarz H, Zagorski A, Bykov A. Manual of the development and maintenance of hospital drug formularies. Russia Rational Pharmaceutical Management Project. Management Sciences for Health, Arlington, VA, Rusia. 1996. C.A. No. HRN-0004-A-00-5002-00.
  7. Van der Lubbe N, Thompson CJ, Zietse R, Hoorn EJ. The clinical challenge of SIADH-three cases. *Nephrol Dial Transpl Plus* 2009; 2(Suppl 3): iii20-iii24.
  8. Ficha Técnica de Deprax 100 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 20-05-2014]. Disponible en: [http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51612/FT\\_51612.pdf](http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51612/FT_51612.pdf)
- Pedro Suárez Artime<sup>1</sup>, Anxo Fernández Ferreiro<sup>1</sup>, María Luisa Rodríguez Méndez<sup>2</sup> y Miguel González Barcia<sup>1</sup>
- <sup>1</sup>*Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.*
- <sup>2</sup>*Servicio de Medicina Interna. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pedrosuartime@hotmail.com](mailto:pedrosuartime@hotmail.com)  
(Pedro Suárez Artime).
- Recibido el 7 de octubre de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014.
- DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.8202



## Dosificación de cefotaxima en pacientes obesos

### *Cefotaxime dosification in obese patients*



La meningitis aguda bacteriana constituye hoy en día una de las causas más frecuentes de muerte asociada a infección. Se acompaña de una elevada mortalidad que se sitúa entre el 20 y el 30% en adultos y el 4 y 17% en niños, que pese a tener una mayor tasa de supervivencia sufren más secuelas neurológicas<sup>1</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es el principal agente causante de meningitis en adultos y en niños menores de dos años. El tratamiento antibiótico de elección para la meningitis bacteriana comunitaria es una combinación de cefotaxima 300mg/kg/24h repartido en seis dosis y vancomicina 15-20 mg/kg repartido en tres tomas<sup>2-3</sup>.

La prevalencia de obesidad ha incrementado en los últimos años afectando actualmente a una importante proporción de la población. Se estima que mil millones de adultos tienen sobrepeso en la actualidad y que si no se toman medidas, esta cifra podría alcanzar los 1.500 millones en 2015<sup>4</sup>.

Dependiendo del fármaco, la dosificación en pacientes obesos se puede determinar de diferentes formas: dosis estándar, dosis máxima recomendada o incluso la dosis según el peso del paciente pudiendo ser este peso corporal total, ideal o ajustado.

A día de hoy aún existe controversia sobre que opción de dosificación es más correcta para determinados fármacos<sup>5-6</sup>.

Presentamos el caso clínico de una mujer de 36 años, 100kg de peso con antecedente hace cuatro meses de cesárea electiva y un curso post parto sin incidencias ni otros antecedentes de interés. Ingresó en el hospital con clínica de agitación psicomotriz y desorientación. El día previo al ingreso, la paciente presentaba clínica de otitis media aguda (OMA) con otalgia, otorrea intensa y mal estado general, motivo por el cual estaba siendo tratada con amoxicilina-clavulánico 875mg-125mg/ 8 horas y la mañana del ingreso sufría cefalea intensa.

Al ingreso presentaba fiebre (38,5°C) TA 140/67 mmHg, apertura ocular espontánea pero sin fijación de mirada y dolor localizado sin emisión de sonidos. Ante la sospecha de meningitis secundaria a OMA se administró

una primera dosis de dexametasona y manitol. Se realizó una tomografía axial computarizada craneal para descartar colecciones o signos de hipertensión intracraneal que contraindicasen punción lumbar (PL). Se realizó una PL con obtención de líquido purulento y con bioquímica sugestiva de meningitis de etiología bacteriana, presentando 10.000 leucocitos de los cuales el 90% eran neutrófilos además de 5,4 g/l de proteínas y 0,9 mg/dL de glucosa. Tras realizar los cultivos pertinentes se diagnosticó de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* e ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Ante la controversia en las informaciones para la dosificación en pacientes de estas características, se consultó a farmacia la dosificación adecuada para la prescripción de cefotaxima y vancomicina en esta paciente. Tras realizar una búsqueda bibliográfica y ante la falta de evidencia concluyente, se decidió ajustar el tratamiento por peso corporal total con una pauta de cefotaxima 5g/ 4 horas y vancomicina 2g/ 8 horas en perfusión continua.

Durante las primeras 24 horas en la UCI la paciente se mantuvo estable pero presentó mal despertar con agitación psicomotriz y sin conexión aparente con el entorno, por lo que se inició sedación. Se mantuvo tratamiento 48 horas con dexametasona y se inició profilaxis antimicrobial con fenitoína tres bolus de 1.800 mg/12 horas seguidos de 125 mg/ 8 horas por vía endovenosa que se mantuvo entre el intervalo terapéutico. A las 48 horas del ingreso en UCI y bajo los efectos de sedación de corta duración, la paciente abrió los ojos, conectó con el entorno y realizó movimientos coordinados, lo que permitió su extubación sin incidencias.

Dado que las concentraciones de vancomicina estaban a niveles supra terapéuticos (42,9 mg/dL), se ajustó la dosis a las 72 horas a 3,5 gramos/24 horas en perfusión continua, obteniendo unos niveles de 25,42mg/dL a las 24 horas y de 19,21 mg/dL a las 72h. Dada la estabilidad clínica y hemodinámica de la paciente, a los 5 días, se acordó su traslado a planta.

A los siete días del ingreso la paciente se mantuvo estable por lo que se suspendió la fenitoína. Al undécimo día de antibiótico, la paciente persistió afebril, asintomática y con excelente estado general por lo que se decidió suspender la administración de vancomicina y cefotaxima. No presentó ninguna reacción adversa provocada por las elevadas dosis de los antibióticos.

Tras 12 días del ingreso, la paciente fue dada de alta.

Los sujetos obesos son excluidos frecuentemente de los ensayos clínicos, por lo que la información en este

grupo de pacientes sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos es en muchos casos limitada. La obesidad se asocia con cambios fisiológicos que pueden alterar los parámetros farmacocinéticos (el volumen de distribución, el aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación) y farmacodinámicos de determinados fármacos.

Existen multitud de guías y documentos con criterios diversos en los que se recomienda la dosificación de cefalosporinas según el peso ideal, en función del peso ajustado o incluso administrando dosis máximas del fármaco, 24g al día en el caso de la cefotaxima<sup>7</sup>.

Dada la gravedad de la paciente, el equipo médico responsable decidió dosificar el antibiótico con la opción que permitía la prescripción de las dosis más altas, lo que conllevó también una estrecha vigilancia para detectar cualquier signo de toxicidad farmacológica.

A la vista del caso descrito, la dosificación de cefotaxima según su peso real con una dosis total de 30g al día, pese a no formar parte de la práctica clínica habitual fue beneficiosa y segura. Esto no excluye que las otras posibles formas de dosificación hubieran sido igualmente eficaces. Sería necesario efectuar un estudio específico para concretar qué opción es realmente la más beneficiosa.

Cabe destacar además la importancia de la intervención farmacéutica a nivel farmacocinético en antibióticos como la vancomicina para evitar sobredosificaciones como la descrita anteriormente.

Finalmente y ante el aumento de la obesidad entre la población mundial, sería interesante que tanto la industria farmacéutica como las autoridades competentes se plantearan la posibilidad de realizar estudios post comercialización en este colectivo para unificar los criterios de prescripción en estos pacientes.

## Bibliografía:

1. Hermsen ED, Rotschafer JC. Central Nervous System Infections. En: Dippiro JT. Pharmacotherapy Handbook. Edición 6. Nueva York: Editorial McGraw-Hill Medical; 2005. p. 1921-42.
2. Comisión de infecciones. Guía de Profilaxi Antibiótica Quirúrgica (PROA). Terrassa: Hospital Universitari Mútua de Terrassa; 2013.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Edición 23. Barcelona: Editorial Antares; 2013. p. 78-9.
4. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la obesidad. (Citado 13/10/2014) Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
5. Garrigues M. Dosificación de antimicrobianos en pacientes obesos. (Citado 13/10/2014) Disponible en: [http://www.chospab.es/area\\_medica/farmacia\\_hospitalaria/profesional/documentos/Interes/antimicrobianosPAcientesObesos.pdf](http://www.chospab.es/area_medica/farmacia_hospitalaria/profesional/documentos/Interes/antimicrobianosPAcientesObesos.pdf)
6. Fernández de Gamarra E, Riera P, Solé N. Dosificación de fármacos en pacientes obesos. Butlletí de informació terapèutica. 2013; 24 (4); 19-23.
7. Viladrich PF, Cabellos C, Pallares R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. Doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 4: 218-20.

P. March López<sup>1</sup>, J. Pardo Pastor<sup>1</sup>, E. Clot Silla<sup>1</sup>  
y S. Redondo Capafons<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico residente. Servicio de farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa.

<sup>2</sup>Farmacéutica adjunta. Servicio de farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pmarch@mutuaterrassa.es](mailto:pmarch@mutuaterrassa.es)  
(Pablo March López).

Recibido el 5 de noviembre de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2015.39.1.8323



DOI:10.7399/fh.2015.39.1.8603

## Revisores de originales publicados 2014

El Comité de Redacción de Farmacia Hospitalaria agradece a todas las personas que a lo largo del año 2014 han colaborado de manera desinteresada en realizar revisión por pares de los artículos recibidos. A continuación se relacionan:

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Carmelo	Aguirre Gómez	Hospital de Galdakao - Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca
Azucena	Aldaz Pastor	Clínica Universitaria de Navarra - Farmacia
Emilio	Alegre del Rey	Hospital Universitario de Puerto Real - Farmacia
Rosendo	Almendros Muñoz	Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid
José María	Alonso Herreros	Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia - Farmacia
Hector	Alonso Ramos	Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrin
Rosa	Antón Torres	Hospital General de Elche - Farmacia
Irene	Aquerreta González	Clínica Universidad de Navarra. Pamplona - Farmacia
Vera Lucía	Areas del Águila	Sescam
Silvia	Artacho Criado	Hospital Nuestra Sra. de Valme - Farmacia
Rocio	Asensi Diez	Hospital Regional Universitario de Málaga (Antiguo Carlos Haya)
María Dolores	Aumente Rubio	Hospital Universitario Reina Sofía - Servicio de Farmacia
Teresa	Aznar	-
Teresa	Bermejo Vicedo	Hospital Ramón y Cajal. Madrid
Cristina	Bravo Lazaro	Hospital Universitario de Fuenlabrada
Amparo	Burgos San José	Hospital General Universitario de Alicante - Farmacia
Fernando	Busto Fernández	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña - Farmacia
Beatriz	Calderón Hernanz	Hospital Son Llatzer - Farmacia
Miguel Ángel	Calleja Hernández	Hospital Virgen de Las Nieves - Farmacia
Francisco Javier	Carrera Hueso	Hospital Dr Moliner
Mónica	Cholvi Llovell	-
Eduardo	Climent Grana	Departamento de Salud - Hospital General Universitario de Alicante - Farmacia
Cristina L.	Crespo Martinez	Hospital Ntra. Sra Guadalupe
Natalia	Creus Baró	Hospital Clinic - Farmacia
Maria de Carmen	Dávila Pousa	Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
Ana	De Lorenzo Pinto	-
Francisco J.	De Abajo Iglesias	Agencia Española del Medicamento - División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección
Olga	Delgado Sanchez	Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
Eva	Delgado Silveira	Hospital Universitario Ramón y Cajal
Mª Sacramento	Díaz Carrasco	Virgen de la Arrixaca
Raúl	Diez Fernández	Hospital Universitario de Getafe - Farmacia
Goretti	Durán Piñeiro	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago - Servicio de Farmacia
Francisco José	Farfán Sedano	-
Rosa	Farré Riba	Hospital de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona - Farmacia
Vicente	Faus Felipe	Agencia Sanitaria Costa del Sol - Aig Farmacia y Nutrición

## Revisores de originales publicados 2014

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Eurne	Fernández de Gamarra Martínez	Hospital de la Santa Creu I Sant Pau
Elia María	Fernandez Villalba	Centro Sociosanitario la Cañada
María Jose	Fernandez-Megia	Hospital Universitario La Fe - Servicio de Farmacia
María Dolores	Fraga Fuentes	Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real
Carmen	Gallego Fernández	Hospital Materno Infantil - Farmacia
Marta	García Palomo	Hospital Virgen de la Salud
Milagros	García Pelaez	Hospital Parc Tauli. Sabadell
Pedro	García Salom	Servicio Valenciano de Salud. Hospital Vega Baja. Orihuela - Farmacia. Universidad Miguel Hernández. Dto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Raquel	García Sánchez	Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Servicio de Farmacia
María José	García Sánchez	Universidad de Salamanca - Facultad de Farmacia
M <sup>a</sup> Victoria	Gil Navarro	Hospital Gral. Virgen del Rocio
M <sup>a</sup> Ángeles	Gil Lemus	Hospital de Cruces - Farmacia
Alvaro	Gimenez Manzorro	Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Jordi	Ginés Rubio	Hospital Son Dureta - Farmacia
María Teresa	Gómez de Travededo Calvo	Hospital del Sas de Jerez - Farmacia
Sonia	Gonzalez Costas	-
María Dolores	Guerrero Aznar	Hospital Virgen Macarena - Farmacia
Monica	Guillot Morales	Hospital Son Espases - Oncología
Jose María	Gutierrez Urbon	Sergas
Francisco José	Hidalgo Correas	Hospital Severo Ochoa - Farmacia
Olatz	Ibarra Barrueta	Hospital de Galdakao. Galdakao
María Luisa	Iglesias Lepine	Hospital de Sabadell. Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Tauli
Aitziber	Illaro Uranga	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Rocio	Jimenez Galan	-
Juan Carlos	Juarez	Hospital Valle Hebron - Farmacia
Alicia	Lazaro Lopez	Hospital Universitario de Guadalajara
Unax	Lertxundi Etxebarria	-
Eduardo	López Briz	Hospital Universitario y Politecnico La Fe. Valencia
María del Carmen	López Cabezas	Hospital Clinic I Provincial. Barcelona
Luis	López Fernández	Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón
María Ángeles	López-Montenegro Soria	Hospital Universitario Dr. Peset - Pharmacy
Fernando	Marcotegui Ros	Hospital Virgen del Camino - Farmacia
Luis	Margusino Framiñan	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Roberto	Marín Gil	Servicio Andaluz de Salud
Juan Francisco	Marín Pozo	-
María Luisa	Martin Barbero	-
Noemi	Martínez López de Castro	-
Jose Manuel	Martínez Sesmero	Hospital Virgen de la Salud. Toledo
Iciar	Martínez-Lopez	Son Dureta Hospital - Pharmacy Department
Patricio	Mas Serrano	Hospital de Alicante - Farmacia
Javier	Mateu de Antonio	Hospital del Mar - Farmacia
Xavier	Milara Paya	Hospital Arnau de Vilanova. Valencia
Emilio	Molina Cuadrado	Hospital Torrecardenas
Teresa	Molina García	Hospital Universitario de Getafe
Emilio	Monte Boquet	Hospital La Fe - Farmacia
Ines	Montes Escalante	-
Bruno	Montoro Ronsano	Hospital Vall d'Hebron - Farmacia
María Estela	Moreno Martínez	Hosp. Sta. Creu I Sant Pau - Servei de Farmàcia
Ana	Moya Gil	Hospital Univ. Dr. Peset

## Revisores de originales publicados 2014

Nombre	Apellidos	Centro de trabajo
Herminia	Navarro Aznárez	-
Andrés	Navarro Ruiz	Hospital General Universitario de Elche - Farmacia
Rosario	Olivera Fernandez	Estructura Organizativa de Gestión Integrada. Pontevedra
Ana	Ortega Eslava	Clínica Universidad de Navarra- Farmacia
Juan José	Ortiz de Urbina González	Complejo Asistencial Universitario de León (León)
María José	Otero Lopez	Hospital Univ. Salamanca. Salamanca
Adolfo	Paradela Carreiro	-
Carles	Pardo	Hospital de Granollers - Farmacia
Juan Carlos	Pérez Pons	Hospital Son Llatzer - Servicio Farmacia
Ana	Pérez Plasencia	Hospital Univ. Josep Trueta - Farmacia
Guadalupe	Piñeiro Corrales	Jefe de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Chuvi). Sergas.
Begoña	Porta Oltra	Hospital Dr. Peset - Farmacia
María Teresa	Pozas del Río	Hospital del Niño Jesús - Farmacia
Esperanza	Quintero Pichardo	Hospital General Rio Tinto
Teresa	Requena Caturla	Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud
Rosa María	Romero Jiménez	Hospital Gregorio Marañón
Cristina	Roure Nuez	-
Nuria	Rudi Sola	Corporació Sanitària Parc Taulí
Vicente	Ruiz García	-
Javier	Saez de la Fuente	Hospital Infanta Leonor. Madrid
Ferran	Sala Piñol	Hospital Germans Trias I Pujol - Farmacia
Alejandro	Santiago Perez	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Javier	Sanz Valero	Universidad de Alicante. Alicante
José M.	Seller Losada	-
Mariola	Sirvent Ochando	Clínica Vistahermosa. Alicante
Enrique	Soler Company	Hospital Arnau de Vilanova
Dolors	Soy Muner	Hospital Clinic Barcelona - Farmacia
Ana	Such Díaz	Hospital Infanta Leonor. Madrid
Jaime	Torelló Iserte	Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Universitario Virgen del Rocío - Farmacología Clínica
María Teresa	Torrecilla Junyent	Hospital Clínico Universitario de Valencia - Farmacia
Marisol	Ucha Sanmartin	Estructura Organizativa de Gestion Integrada. Vigo
Cristina	Vázquez López	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Amparo	Vázquez Polo	Hospital Universitari I Politècnic La Fe - Servicio de Farmacia
José Manuel	Ventura Cerdá	Hospital Dr. Peset
María Nieves	Vila Clérigues	Hospital Universitario y Politécnico la Fé. Valencia.

DOI:10.7399/fh.2015.39.1.8604

### INFORME SOBRE EL PROCESO EDITORIAL INTERNO DE LA REVISTA EN 2014

N.º trabajos recibidos:	135
N.º trabajos Aceptados:	81
N.º medio de revisores por artículo:	2,37
Tiempo medio de recepción a revisión (días):	20,15
Tiempo medio en realizarse revisiones (días):	35,94
Tiempo medio aceptación/publicación (días):	47,08